

**Dossier zur Nutzenbewertung
gemäß § 35a SGB V**

Tisagenlecleucel (Kymriah®)

Novartis Pharma GmbH

Modul 4 A

*Rezidierte oder refraktäre pädiatrische akute
lymphatische B-Zell-Leukämie*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	9
Abkürzungsverzeichnis	11
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	16
4.2 Methodik.....	38
4.2.1 Fragestellung.....	38
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	39
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	42
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	42
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	43
4.2.3.3 Suche in Studienregistern.....	44
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien.....	45
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	46
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	47
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	47
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	48
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	56
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	57
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	58
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	58
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	61
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	61
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	61
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	61
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	62
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern.....	64
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	65
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	66
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	66
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	68
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	69
4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT.....	69
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT.....	72
4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	72
4.3.2 Weitere Unterlagen.....	73
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien.....	73

4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	73
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	73
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	74
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	74
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	76
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	76
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	76
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	77
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	77
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	77
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	79
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	79
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	79
4.3.2.3.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers	79
4.3.2.3.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	80
4.3.2.3.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern	82
4.3.2.3.1.4	Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	84
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	86
4.3.2.3.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	86
4.3.2.3.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	105
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	106
4.3.2.3.3.1	Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen	106
4.3.2.3.3.2	Ansprechrate – weitere Untersuchungen	126
4.3.2.3.3.3	Minimale Resterkrankung – weitere Untersuchungen	133
4.3.2.3.3.4	Remissionsdauer – weitere Untersuchungen	138
4.3.2.3.3.5	Ereignisfreies Überleben – weitere Untersuchungen	152
4.3.2.3.3.6	Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen.....	164
4.3.2.3.3.7	EQ-5D-VAS – weitere Untersuchungen	173
4.3.2.3.3.8	PedsQL – weitere Untersuchungen	176
4.3.2.3.3.9	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	181
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen	181
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	185
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	185
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	187
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	200
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	201
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	201
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	201
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	201
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	202

4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	203
4.7	Referenzliste.....	204
Anhang 4-A	: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche	211
Anhang 4-B	: Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....	218
Anhang 4-C	: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....	222
Anhang 4-D	: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern).....	271
Anhang 4-E	: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT	395
Anhang 4-F	: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten	462

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu untersuchenden Arzneimittel.....	29
Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienselektion (RCT mit Tisagenlecleucel).....	40
Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienselektion (Suche nach weiteren Studien mit Tisagenlecleucel bzw. mit bisherigen Therapieoptionen)	41
Tabelle 4-4: Definition der Kategorien des Therapieansprechens (Studien ELIANA und ENSIGN)	52
Tabelle 4-5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	62
Tabelle 4-6: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	62
Tabelle 4-7: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	65
Tabelle 4-8: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	66
Tabelle 4-9: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	67
Tabelle 4-10: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	68
Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	68
Tabelle 4-12: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	69
Tabelle 4-13: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	69
Tabelle 4-14: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	70
Tabelle 4-15: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	71
Tabelle 4-16: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	71
Tabelle 4-17: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	74
Tabelle 4-18: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	74
Tabelle 4-19: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	75
Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	75

Tabelle 4-21: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	75
Tabelle 4-22: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	77
Tabelle 4-23: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	78
Tabelle 4-24: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	78
Tabelle 4-25: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	80
Tabelle 4-26: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel ...	80
Tabelle 4-27: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel und mit bisherigen Therapieoptionen.....	83
Tabelle 4-28: Studienpool – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bzw. mit bisherigen Therapieoptionen	85
Tabelle 4-29: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	87
Tabelle 4-30: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – Studien mit bisherigen Therapieoptionen.....	88
Tabelle 4-31: Charakterisierung der Interventionen – Weitere Untersuchungen.....	91
Tabelle 4-32: Charakterisierung der Studienpopulationen – Studie ELIANA mit dem zu bewertenden Arzneimittel	91
Tabelle 4-33: Charakterisierung der Studienpopulationen – Studie ENSIGN mit dem zu bewertenden Arzneimittel	94
Tabelle 4-34: Charakterisierung der Studienpopulationen – Studie PEDICAR mit dem zu bewertenden Arzneimittel	96
Tabelle 4-35: Charakterisierung der Studienpopulationen – Studien zu bisherigen Therapieoptionen.....	99
Tabelle 4-36: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	106
Tabelle 4-37: Operationalisierung von Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen	107
Tabelle 4-38: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben aus Studie ELIANA mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	108
Tabelle 4-39: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben aus Studie ENSIGN mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	113
Tabelle 4-40: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben aus Studie PEDICAR mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	116
Tabelle 4-41: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben aus gepoolten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	118
Tabelle 4-42: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben aus den Studie ELIANA und ENSIGN mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Patienten mit CR/CRi)	119

Tabelle 4-43: Ergebnisse des historischen Vergleichs für den Endpunkt Gesamtüberleben (nach 12 Monaten)	124
Tabelle 4-44: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben (medianes Gesamtüberleben).....	125
Tabelle 4-45: Operationalisierung von Ansprechrate – weitere Untersuchungen	127
Tabelle 4-46: Ergebnisse für Endpunkt Ansprechrate in 3 bzw. 6 Monaten aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	128
Tabelle 4-47: Ergebnisse für Endpunkt Ansprechrate zu Tag 28 aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ergänzende Darstellung).....	130
Tabelle 4-48: Ergebnisse des historischen Vergleichs für den Endpunkt Ansprechrate	131
Tabelle 4-49: Operationalisierung von Minimale Resterkrankung – weitere Untersuchungen.....	134
Tabelle 4-50: Ergebnisse für Endpunkt Minimale Resterkrankung aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	135
Tabelle 4-51: Operationalisierung von Remissionsdauer – weitere Untersuchungen.....	139
Tabelle 4-52: Ergebnisse für Endpunkt Remissionsdauer aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	140
Tabelle 4-53: Ergebnisse für Endpunkt Remissionsdauer aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	144
Tabelle 4-54: Ergebnisse für Endpunkt Remissionsdauer aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	146
Tabelle 4-55: Ergebnisse für Endpunkt Remissionsdauer aus gepoolten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	149
Tabelle 4-56: Ergebnisse für den Endpunkt Remissionsdauer (mediane Remissionsdauer)	151
Tabelle 4-57: Operationalisierung von Ereignisfreies Überleben – weitere Untersuchungen.....	152
Tabelle 4-58: Ergebnisse für Endpunkt Ereignisfreies Überleben aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	153
Tabelle 4-59: Ergebnisse für Endpunkt Ereignisfreies Überleben aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	157
Tabelle 4-60: Ergebnisse für Endpunkt Ereignisfreies Überleben aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	159
Tabelle 4-61: Ergebnisse für den Endpunkt Ereignisfreies Überleben aus gepoolten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	162
Tabelle 4-62: Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen.....	164
Tabelle 4-63: Ergebnisse für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (unabhängig vom Zeitpunkt des Auftretens nach der CTL019-Infusion)	167

Tabelle 4-64: Ergebnisse für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (unabhängig vom Zeitpunkt des Auftretens nach der CTL019-Infusion)	168
Tabelle 4-65: Ergebnisse für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (unabhängig vom Zeitpunkt des Auftretens nach der CTL019-Infusion)	169
Tabelle 4-66: Ergebnisse für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse aus gepoolten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (unabhängig vom Zeitpunkt des Auftretens nach der CTL019-Infusion)	170
Tabelle 4-67: Ergebnisse des historischen Vergleichs für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse	172
Tabelle 4-68: Operationalisierung von EQ-5D-VAS – weitere Untersuchungen	173
Tabelle 4-69: Ergebnisse für Endpunkt EQ-5D-VAS aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Patienten ≥ 8 Jahre)	174
Tabelle 4-70: Operationalisierung von PedsQL – weitere Untersuchungen	177
Tabelle 4-71: Ergebnisse für Endpunkt PedsQL aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Patienten ≥ 8 Jahre; Datenschnitt 13. April 2018; Summenwerte)	177
Tabelle 4-72: Ergebnisse für Endpunkt PedsQL aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Patienten ≥ 8 Jahre; Datenschnitt 13. April 2018; Subskalen)	179
Tabelle 4-73: Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu untersuchenden Arzneimittel.....	193
Tabelle 4-74: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	201
Tabelle 4-75 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ELIANA (CCTL019B2202)	395
Tabelle 4-76 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ENSIGN (CCTL019B2205J).....	407
Tabelle 4-77 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie PEDICAR (CCTL019B2101J).....	417
Tabelle 4-78 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Von Stackelberg et al. 2016.....	426
Tabelle 4-79 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Locatelli et al. 2017	434
Tabelle 4-80 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Jeha et al. 2006	438
Tabelle 4-81 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Hijiya et al. 2011	443
Tabelle 4-82 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Locatelli et al. 2009	449
Tabelle 4-83 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Miano et al. 2012.....	454
Tabelle 4-84 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Von Stackelberg et al. 2011	458
Tabelle 4-85 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung>.....	463

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	64
Abbildung 2: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>	71
Abbildung 3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen	82
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Darstellung für Endpunkt Gesamtüberleben aus Studie ELIANA mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Datenschnitt 17. August 2016	109
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Darstellung für Endpunkt Gesamtüberleben aus Studie ELIANA mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Datenschnitt 25. April 2017	110
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Darstellung für Endpunkt Gesamtüberleben aus Studie ELIANA mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Datenschnitt 31. Dezember 2017	111
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Darstellung für Endpunkt Gesamtüberleben aus Studie ELIANA mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Datenschnitt 13. April 2018	112
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Darstellung für Endpunkt Gesamtüberleben aus Studie ENSIGN mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Datenschnitt 1. Februar 2016	114
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Darstellung für Endpunkt Gesamtüberleben aus Studie ENSIGN mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Datenschnitt 6. Oktober 2017	115
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Darstellung für Endpunkt Gesamtüberleben aus Studie PEDICAR mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Datenschnitt 30. November 2015	117
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Darstellung für Endpunkt Gesamtüberleben aus Studie PEDICAR mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Datenschnitt 30. Januar 2017	117
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Darstellung für Endpunkt Gesamtüberleben aus gepoolten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ELIANA (April 2018) + ENSIGN (Oktober 2017)	119
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Darstellung für Endpunkt Gesamtüberleben aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Patienten mit CR/CRi) – ELIANA (Datenschnitt 18. April 2018)	121
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Darstellung für Endpunkt Gesamtüberleben aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Patienten mit CR/CRi) – ENSIGN (Datenschnitt 6. Oktober 2017)	121
Abbildung 15: Kaplan-Meier-Darstellung für Endpunkt Gesamtüberleben aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Patienten mit CR/CRi) – PEDICAR (Datenschnitt 31. Januar 2017)	122
Abbildung 16: Kaplan-Meier-Darstellung für Endpunkt Gesamtüberleben aus gepoolten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Patienten mit CR/CRi) – ELIANA (April 2018) + ENSIGN (Oktober 2017)	123
Abbildung 17: Kaplan-Meier-Darstellung für Endpunkt Remissionsdauer aus Studie ELIANA mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Datenschnitt 17. August 2016	141

Abbildung 18: Kaplan-Meier-Darstellung für Endpunkt Remissionsdauer aus Studie ELIANA mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Datenschnitt 25. April 2017	142
Abbildung 19: Kaplan-Meier-Darstellung für Endpunkt Remissionsdauer aus Studie ELIANA mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Datenschnitt 31. Dezember 2017	142
Abbildung 20: Kaplan-Meier-Darstellung für Endpunkt Remissionsdauer aus Studie ELIANA mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Datenschnitt 13. April 2018	143
Abbildung 21: Kaplan-Meier-Darstellung für Endpunkt Remissionsdauer aus Studie ENSIGN mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Datenschnitt 1. Februar 2016	145
Abbildung 22: Kaplan-Meier-Darstellung für Endpunkt Remissionsdauer aus Studie ENSIGN mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Datenschnitt 6. Oktober 2017.....	145
Abbildung 23: Kaplan-Meier-Darstellung für Endpunkt Remissionsdauer aus Studie PEDICAR mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Datenschnitt 30. November 2015.....	147
Abbildung 24: Kaplan-Meier-Darstellung für Endpunkt Remissionsdauer aus Studie PEDICAR mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Datenschnitt 30. Januar 2017	148
Abbildung 25: Kaplan-Meier-Darstellung für Endpunkt Remissionsdauer aus gepoolten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ELIANA (April 2018) + ENSIGN (Oktober 2017)	150
Abbildung 26: Kaplan-Meier-Darstellung für Endpunkt Ereignisfreies Überleben aus Studie ELIANA mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Datenschnitt 17. August 2016....	154
Abbildung 27: Kaplan-Meier-Darstellung für Endpunkt Ereignisfreies Überleben aus Studie ELIANA mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Datenschnitt 25. April 2017.....	155
Abbildung 28: Kaplan-Meier-Darstellung für Endpunkt Ereignisfreies Überleben aus Studie ELIANA mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Datenschnitt 31. Dezember 2017.....	155
Abbildung 29: Kaplan-Meier-Darstellung für Endpunkt Ereignisfreies Überleben aus Studie ELIANA mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Datenschnitt 13. April 2018.....	156
Abbildung 30: Kaplan-Meier-Darstellung für Endpunkt Ereignisfreies Überleben aus Studie ENSIGN mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Datenschnitt 1. Februar 2015	158
Abbildung 31: Kaplan-Meier-Darstellung für Endpunkt Ereignisfreies Überleben aus Studie ENSIGN mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Datenschnitt 6. Oktober 2017	158
Abbildung 32: Kaplan-Meier-Darstellung für Endpunkt Ereignisfreies Überleben aus Studie PEDICAR mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Datenschnitt 30. November 2015.....	160
Abbildung 33: Kaplan-Meier-Darstellung für Endpunkt Ereignisfreies Überleben aus Studie PEDICAR mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Datenschnitt 30. Januar 2017 ..	161
Abbildung 34: Kaplan-Meier-Darstellung für Endpunkt Ereignisfreies Überleben aus gepoolten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ELIANA (April 2018) + ENSIGN (Oktober 2017).....	163

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACC DSMC	Abramson Cancer Center Data Safety Monitoring Committee
AESI	Adverse events of special interest [<i>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse</i>]
ALL	Akute Lymphatische Leukämie
alloSZT	Allogene Stammzelltransplantatio
ALT	Aspartat-Aminotransferase
AML	Akute Myeloische Leukämie
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AST	Aspartat-Aminotransferase
BCP-ALL	B-Cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia [<i>Vorläufer-B-Zell-ALL</i>]
BCR-ABL1	Breakpoint Cluster Region – Abelson murine leukemia viral oncogene homolog 1
B-NHL	B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom
BOR	Best Overall Response [<i>Bestes Gesamtansprechen</i>]
CAR-T	Chimäre Antigenrezeptor-T-Zelle
CD	Cluster of Differentiation [<i>Unterscheidungsgruppen</i>]
CEC	Clofarabin, Etoposid, Cyclophosphamid
CHOP	Children’s Hospital of Philadelphia
CIBMTR	Center for International Blood and Marrow Transplant Research
CNS	Central Nervous System [<i>Zentrales Nervensystem</i>]
CMV	Cytomegalovirus
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CR	Complete Remission [<i>Komplettremission</i>]
CRi	Complete Remission with incomplete Blood Count Recovery [<i>Komplettremission mit unvollständiger Erholung der Blutwerte</i>]
CRp	Complete Remission with incomplete Platelet Recovery [<i>Komplettremission mit unvollständiger Erholung der Plättchenzahl</i>]
CRES	CAR-T cell related encephalopathy syndrome [<i>CAR-T-Zell-assoziiertes Enzephalopathiesyndrom</i>]
CRS	Cytokine Release Syndrom [<i>Zytokinfreisetzungssyndrom</i>]

CSF	Cerebrospinal Fluid [<i>Zerebrospinale Flüssigkeit</i>]
CTCAE	Common Toxicity Criteria for Adverse Events
CTL019	Tisagenlecleucel
DFS	Disease-Free Survival [<i>Krankheitsfreies Überleben</i>]
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DLBCL	Diffuse large B-cell lymphoma [<i>Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom</i>]
DLT	Dosis-limitierende Toxizität
DMC	Data Monitoring Committee
DOR	Duration Of Remission [<i>Remissionsdauer</i>]
DSMB	Data Safety Monitoring Board
EAS	Efficacy Analysis Set [<i>Auswertungspopulation zur Wirksamkeitsanalyse</i>]
EBV	Epstein-Barr-Virus
ECHO/MUGA	Echocardiogram/multiple-gated acquisition scan
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EFS	Event-Free Survival [<i>Ereignisfreies Überleben</i>]
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	European Medicines Agency [<i>Europäische Arzneimittel-Agentur</i>]
EU	Europäische Union
EU-CTR	EU-Clinical Trials Register
FACT-G	Functional Assessment of Cancer Therapy - General
FAS	Full Analysis Set [<i>Gesamtauswertungspopulation</i>]
FDA	Food and Drug Administration [<i>US-Behörde für Lebens- und Arzneimittel</i>]
FPFV	First-Patient-First-Visit [<i>Erster Patient, erste Visite</i>]
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GVHD	Graft-versus-host- Erkrankung [<i>Transplantat-Gegen-Wirt-Reaktion</i>]
HIV	Humanes Immundefizienzvirus
HR	Hazard Ratio
HSZT	Hämatopoetische Stammzelltransplantation
ICTRP Search Portal	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

IRC	Independent Review Committee
IRRP	Independent Response Review Panel [<i>unabhängiges Bewertungsgremium</i>]
ITT	Intention to treat
i. v.	intravenös
KI	Konfidenzintervall
KM-Schätzer	Kaplan-Meier-Schätzer
KPS	Karnosky Performance Status
LPS	Lansky Performance Status
LS	Least square [<i>Methode der kleinsten Quadrate</i>]
LV	Linksventrikulär
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities [<i>Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung</i>]
MID	Minimum Important Difference [<i>Kleinster relevanter Unterschied</i>]
MLL	Mixed-Lineage Leukemia
MO	Missouri
MRD	Minimal Residual Disease [<i>Minimale Resterkrankung</i>]
MTC	Mixed Treatment Comparison
MW	Mittelwert
n. b.	nicht bestimmbar
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
OHC	Otto-Heubner-Centrum (für Kinder- und Jugendmedizin der Charité Universitätsmedizin Berlin)
OR	Odds Ratio [<i>Chancenverhältnis</i>]
ORR	Overall Response Rate [<i>Gesamtansprechrte</i>]
OS	Overall Survival [<i>Gesamtüberleben</i>]
PA	Pennsylvania
PCR	Polymerase Chain Reaction [<i>Polymerase-Kettenreaktion</i>]
pedALL	Pädiatrische Akute Lymphatische Leukämie
PedsQL	Pediatric Quality of Life Inventory [<i>Fragebogen zur Erfassung der Lebensqualität bei Kindern</i>]
PFS	Progression-Free Survival [<i>Progressionsfreies Überleben</i>]
PIP	Paediatric Investigation Plan [<i>Pädiatrischer Untersuchungsplan</i>]
PK	Pharmakokinetik

PR	Partial Remission [<i>Teilremission</i>]
PRO	Patient-reported Outcomes [<i>Patientenberichtete Endpunkte</i>]
r/r p	refraktär oder rezidiert
RCL	Replication competent lentivirus [<i>replikationskompetentes Lentivirus</i>]
RCT	Randomized Controlled Trial
RD	Risikodifferenz
RFS	Relapse-free survival [<i>Rezidivfreies Überleben</i>]
RR	Relatives Risiko
RT-PCR	Real time Polymerase chain reaction [<i>Echtzeit-Polymerase-Kettenreaktion</i>]
SD	Standard Deviation [<i>Standardabweichung</i>]
SE	Standard Error [<i>Standardfehler</i>]
SGB	Sozialgesetzbuch
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse
SZT	Stammzelltransplantation
TCR	T-cell receptor [<i>T-Zell-Rezeptor</i>]
TLH	Trilineage-Hämatopoese
T-NHL	T-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom
TNF	Tumornekrosefaktor
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschte Ereignisse
ULN	Upper Limit of Normal [<i>Obere Normgrenze</i>]
UPenn	University of Pennsylvania
VAS	Visuelle Analogskala
WHO	World Health Organization
ZNS	Zentrales Nervensystem

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

Ziel ist die Bestimmung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Tisagenlecleucel (Kymriah®) bei der Behandlung von Kindern und jungen Erwachsenen (bis 25 Jahre) mit rezidivierender oder refraktärer akuter lymphatischer Leukämie (pedALL) gemäß Zulassung (1).

Bei Tisagenlecleucel handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung von zwei seltenen Erkrankungen gemäß der Anerkennung des „Orphan-Drug-Status“ in der Europäischen Union aus dem Jahr 2014 (Anwendungsgebiet r/r pedALL) und dem Jahr 2016 (Anwendungsgebiet r/r DLBCL) nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rats vom 16. Dezember 1999 (2, 3). Der Status wurde im Juli 2018 bestätigt (4, 5). Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen in diesen Fällen durch die Zulassung, die durch die EU-Kommission am 23. August 2018 vergeben wurde, als belegt. Daher muss lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens von Tisagenlecleucel quantifiziert werden.

Datenquellen

Aufgrund der fehlenden Therapiemöglichkeiten und dem entsprechend hohen, bislang ungedeckten therapeutischen Bedarf liegen keine randomisierten, kontrollierten Zulassungsstudien vor.

Die Anwendung von Tisagenlecleucel bei Kindern und jungen erwachsenen Patienten mit rezidivierender oder refraktärer akuter lymphatischer B-Zell-Leukämie (r/r pedALL) nach allogener Stammzelltransplantation (alloSZT) oder bei Nicht-Eignung für eine alloSZT wurde in drei Zulassungsstudien untersucht. Diese waren die einarmigen, multizentrischen Phase-II-Studien **ELIANA** (CCTL019B2202) (6, 7), **ENSIGN** (CCTL019B2205J) (8) und **PEDICAR** (CCTL019B2101J) (9, 10), in denen insgesamt 193 Patienten mit r/r pedALL mit Tisagenlecleucel behandelt wurden:

- **ELIANA**: Einarmige Studie zur Anwendung von Tisagenlecleucel bei Patienten mit B-Zell-ALL im Alter von 3 bis 21 Jahren (primär- oder chemo-refraktär, Rezidiv nach allogener SZT oder für eine allogene SZT nicht geeignet); N=79.
- **ENSIGN**: Einarmige Studie zur Anwendung von Tisagenlecleucel bei Patienten mit B-Zell-ALL und lymphoblastischem Lymphom im Alter von 3 bis 21 Jahren (primär- oder chemorefraktär, Rezidiv nach allogener SZT oder für eine allogene SZT nicht geeignet); N=58.

- **PEDICAR:** Einarmige Studie zur Anwendung von Tisagenlecleucel bei Patienten mit CD19+-Leukämie oder Lymphom im Alter von 1 bis 24 Jahren (ausgewertet wurden Patienten mit Non-CNS3-ALL); N=56.

Eine umfassende Suche in öffentlichen Studienregistern (www.clinicaltrials.gov, www.clinicaltrialsregister.eu, www.pharmnet-bund.de sowie www.who.int/ictpr) sowie eine bibliografische Recherche ergaben keine weiteren relevanten Studien zu Tisagenlecleucel.

Aus den Zulassungsstudien werden Ergebnisse von allen Datenschnitten präsentiert, die geplant waren bzw. Gegenstand des europäischen Zulassungsverfahrens waren. Ergebnisse zu Unerwünschten Ereignissen und zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität werden für die jeweils aktuellsten Datenschnitte präsentiert, um die längste Beobachtungsdauer zu berücksichtigen. Die Ergebnisse der aktuellsten Datenschnitte der Studien **ELIANA** und **ENSIGN** wurden gepoolt ausgewertet.

Ein Vergleich der Ergebnisse der Studien mit historischen Kontrollen ermöglicht die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens gegenüber bisherigen Therapieoptionen. Zur Identifikation geeigneter Vergleichsstudien wurden umfassende systematische Recherchen durchgeführt. Als historische Kontrollen eingegangen sind die im Folgenden aufgelisteten Publikationen:

- Von Stackelberg et al., 2016 (11): Einarmige Studie zur Anwendung von Blinatumomab mit oder ohne nachfolgende SZT bei Patienten mit B-Zell-ALL im Alter von zwei bis 17 Jahren (primärrefraktär, mit erstem Rezidiv nach Salvage-Induktion, mit zweitem oder späterem Rezidiv, oder Rezidiv nach allogener SZT); N=70.
- Locatelli et al., 2017 (12): Expanded-Access-Programm (einarmig) zur Anwendung von Blinatumomab mit oder ohne nachfolgende SZT bei Patienten mit B-Zell-ALL im Alter von >28 Tagen bis <18 Jahren (refraktär, zweites oder späteres Rezidiv oder Rezidiv nach alloSZT); N=40.
- Miano et al., 2012 (13): Einarmige Studie zur Anwendung von Clofarabin, Etoposid, Cyclophosphamid (CEC) mit oder ohne nachfolgende SZT bei Patienten mit ALL im Alter bis 20 Jahre (refraktär oder zum zweiten oder weiteren Mal rezidiviert); N=24
- Locatelli et al., 2009 (14): Einarmige Studie zur Anwendung von CEC mit oder ohne nachfolgende SZT bei Patienten mit ALL (68 % B-Zell-ALL) im Alter bis 21 Jahre (refraktär oder mehrfach rezidiviert); N=25.
- Hijjiya et al., 2011 (15): Einarmige Studie zur Anwendung von CEC mit oder ohne nachfolgende SZT bei Patienten mit ALL (84% B-Zell-ALL) im Alter von einem bis 21 Jahren (refraktär oder rezidiviert; ≤3 Induktionsregime); N=25.

- Jeha et al., 2006 (16): Einarmige Studie zur Anwendung von Clofarabin mit oder ohne nachfolgende SZT bei Patienten mit ALL (79 % B-Zell-ALL) im Alter bis 21 Jahren (mit zweitem oder späterem Rezidiv); N=61.
- Von Stackelberg et al., 2011 (17): Retrospektive Analyse zur Anwendung von kurativ ausgelegter Therapie mit oder ohne nachfolgende SZT (für den Vergleich relevante Gruppe), antineoplastischer Therapie ohne kurative Intention und supportiver Therapie bei Patienten mit ALL im Alter bis <19 Jahren (refraktär oder rezidiert nach zweiter Therapielinie); N=51.

Auf Seiten von Tisagenlecleucel gehen die gepoolten Daten der Studien **ELIANA** und **ENSIGN** in den Vergleich ein. Aus der Studie **ELIANA** wurden dafür die Ergebnisse des vorletzten Datenschnitts vom 31. Dezember 2017 mit den Ergebnissen des aktuellsten Datenschnitts der Studie **ENSIGN** vom 6. Oktober 2017 gepoolt (entspricht dem Vergleich, der den Zulassungsbehörden vorgelegt wurde). Die Studienpopulationen der in den historischen Vergleich eingeschlossenen Untersuchungen sind bezüglich wesentlicher Patientencharakteristika, darunter insbesondere Alter und Geschlecht, hinreichend vergleichbar.

Über die genannten Studien hinaus konnten keine weiteren identifiziert werden, die den Suchkriterien entsprachen.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Die Bewertung des Zusatznutzens erfolgt auf Basis der Zulassungsstudien. Im Zulassungsverfahren wurde den zuständigen Behörden ein Vergleich der Wirksamkeit von Tisagenlecleucel mit historischen Kontrollen vorgelegt, der ebenfalls zur Nutzenbewertung herangezogen wird. Die Ergebnisse des Vergleichs werden im vorliegenden Dossier dargestellt. Die Recherche für das Zulassungsverfahren erfolgte systematisch, jedoch nicht umfassend und mit Fokus auf Wirksamkeitsdaten. Um die Vollständigkeit des Studienpools sicherzustellen, erfolgten für das Dossier zusätzliche, umfangreiche Recherchen. Hierfür wurden folgende Informationen berücksichtigt: Patientenpopulation (vorliegendes zugelassenes Anwendungsgebiet), Intervention, Endpunkt, Studientyp, Beobachtungsdauer und Dokumentationstyp. Die Kriterien wurden unter Berücksichtigung der Anforderungen an das Nutzenbewertungsverfahren festgelegt.

Studienpopulation: Die Studien mussten an Kindern oder jungen Erwachsenen mit rezidivierender oder refraktärer akuter lymphatischer Leukämie durchgeführt worden sein.

Behandlung: Relevant als Intervention war Tisagenlecleucel in Anwendung gemäß Zulassung. Als Komparator kamen bisher verfügbare Therapieoptionen (z. B. Stammzelltransplantation, Chemotherapie) in Frage; Therapien mussten in der klinischen Praxis zur Behandlung der B-Zell-ALL angewendet werden.

Endpunkte: Es mussten Endpunktdaten zur Mortalität, Morbidität oder Gesundheitsbezogenen Lebensqualität verfügbar sein. Als patientenrelevante Endpunkte der Mortalität und Morbidität wurden u. a. *Gesamtüberleben*, *Therapieansprechen*, sowie *Unerwünschte Ereignisse* angesehen. Die Gesundheitsbezogene Lebensqualität sollte durch erkrankungsspezifische oder allgemeine validierte Erhebungsinstrumente erfasst worden sein.

Studientyp und Beobachtungsdauer: Relevant waren prospektive interventionelle Studien von ausreichender Dauer zur Bewertung der Wirksamkeit. Kurzzeitstudien (z. B. zur Dosisfindung) wurden nicht berücksichtigt. Die Studiendaten mussten als Volltextpublikation oder in Form eines Studienberichts vorliegen.

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

Bei den verfügbaren Studien zu Tisagenlecleucel handelt es sich um einarmige, offene Studien. Um eine Aussage zur Wirksamkeit im Vergleich zu bisherigen Therapieoptionen zu ermöglichen, wurden die Studienergebnisse zu Tisagenlecleucel mit historischen Kontrollen verglichen.

Bei den in die Bewertung eingeschlossenen Studien handelt es sich um einarmige, offene Studien. Eine Detail-Bewertung des Verzerrungspotenzials (mit Einstufung hoch/niedrig) ist für diese Studien nicht angezeigt.

Für die Bewertung von Tisagenlecleucel in der Indikation r/r pedALL wurden die folgenden patientenrelevanten Endpunkte betrachtet:

Mortalität

- Gesamtüberleben

Morbidität

- Ansprechrate
- Minimale Resterkrankung
- Remissionsdauer
- Ereignisfreies Überleben

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- EQ-5D Visual Analog Scale (VAS)
- PedsQL

Verträglichkeit

- UE aller Grade
- UE der CTCAE-Grade 3 und 4
- SUE berichtet
- UE von besonderem Interesse
 - Zytokinfreisetzungssyndrom

- Fiebrige Neutropenie
- Hämatopoietische Zytopenie (länger als bis Tag 28 nach Infusion andauernd)
- Infektionen
- Neurologische Ereignisse
- Tumorlysesyndrom

Patientenrelevanz der Endpunkte

Mortalität: Bei der Mortalität handelt es sich um einen auf Basis des SGB V in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses definierten patientenrelevanten Endpunkt.

Morbidität (Ansprechrate, Minimale Resterkrankung, Remissionsdauer, Ereignisfreies Überleben): Im Vorbericht zur Bewertung der alloSZT bei aggressivem B-NHL und T-NHL stellt das IQWiG aufgrund des kurativen Ansatzes der Therapie fest, dass „für Patientinnen und Patienten mit der vorliegenden Erkrankung [...] davon auszugehen (ist), dass ein Rezidiv oder Progress eine infauste Prognose bedeutet und dieser Befund unmittelbar als ‚diagnostischer Schock‘ erlebt wird“.¹ Die damit verbundenen Endpunkte (Ansprechrate, Remissionsdauer, Ereignisfreies Überleben) werden daher als patientenrelevant betrachtet (18). Auch der G-BA hat im Nutzenbewertungsverfahren nach §35a SGB V von Pertuzumab zur neoadjuvanten Behandlung des Brustkreb festgesetzt, dass „Rezidive [...] als Endpunkt für das Versagen des primären Therapieansatzes und damit des Versuchs der Heilung der Erkrankung in der bewertungsgegenständlichen Indikation patientenrelevant (sind).“² Da auch die Therapie der pedALL mit kurativer Intention erfolgt, werden die genannten progressions- bzw. rezidivbezogenen Endpunkte auch für das vorliegende Verfahren als patientenrelevant eingestuft. Klinische Daten untermauern die Bedeutung auch für das hier relevante Anwendungsgebiet. Das Erreichen einer Komplettremission bzw. die Dauer der ersten Komplettremission gilt als prognostischer Faktor für das langfristige Überleben (19). Ist bei einem Therapieansprechen auch keine minimale Resterkrankung mehr nachweisbar (MRD negativ), ist die Prognose für den Patienten maximal günstig (20, 21).

¹ vgl. IQWiG: Vorbericht N17-02. Allogene Stammzelltransplantation bei aggressivem B-NHL und T-NHL“ vom 13.06.2017: „Bei der allo-SZT handelt es sich unabhängig von der Therapielinie, in der sie angewendet wird, um eine Behandlung mit kurativer Intention. Für Patientinnen und Patienten mit den vorliegenden Erkrankungen ist davon auszugehen, dass ein Rezidiv oder Progress nach einer allo-SZT eine infauste Prognose bedeutet und dieser Befund unmittelbar als ‚diagnostischer Schock‘ erlebt wird. Daher werden die Operationalisierungen ereignisfreies Überleben (EFS), krankheitsfreies Überleben (DFS) und progressionsfreies Überleben (PFS) als patientenrelevant betrachtet, sofern sie den sicheren Nachweis für ein Rezidiv bedeuten. Die direkte Patientenrelevanz dieser Endpunkte wird anhand der konkreten Operationalisierung in den jeweiligen Studien überprüft.“

² Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pertuzumab. Abrufbar unter: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/65/>. Abgerufen am: 29. Juli 2018.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Die Erfassung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität spiegelt direkt die Auswirkungen der Erkrankung bzw. deren Linderung auf das Befinden des Patienten und seinen Alltag wider und ist damit unmittelbar patientenrelevant.

Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse sind ein Aspekt der therapiebedingten Morbidität. Sie umfassen unter anderem vom Patienten direkt spürbare therapiebedingte Symptome und werden daher als patientenrelevant angesehen. Unerwünschte Ereignisse wurden auch vom IQWiG unter Bezugnahme auf § 35b SGB V als patientenrelevanter Endpunkt definiert (22).

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Tisagenlecleucel hat in der EU den Status eines Arzneimittels zur Behandlung einer seltenen Erkrankung (Orphan Disease Designation) für die Indikationen B-Zell-ALL und DLBCL erhalten (2, 3). Aufgrund des hohen ungedeckten therapeutischen Bedarfs in der Zielpopulation wurde Tisagenlecleucel bei der EMA der sogenannte ‚Prime status‘ zuerkannt (23).

Tisagenlecleucel bietet Patienten bis 25 Jahren mit refraktärer oder rezidiverter (Rezidiv nach Transplantation oder zweites oder späteres Rezidiv) B-Zell-ALL einen aussichtsreichen kurativen Ansatz, den es für viele Kinder und junge Erwachsene nicht mehr gab. Dies wird durch eine Einmalgabe von gentechnisch modifizierten körpereigenen Zellen ermöglicht. Ohne diese Therapiemöglichkeit haben diese Patienten teilweise nur noch wenige Monate zu leben. Tisagenlecleucel ist daher ein wichtiger Fortschritt und bietet für die Patienten eine bisher nicht dagewesene Therapiemöglichkeit.

Im Folgenden werden Ergebnisse aus den Zulassungsstudien und dem Vergleich mit historischen Kontrollen zu Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogener Lebensqualität und Verträglichkeit dargestellt und beschrieben.

Mortalität

Die Überlebensrate nach zwölf bzw. 24 Monaten lag bei 71,4 % [62,3; 78,7] bzw. 59,7 % [49,0; 68,9] (**ELIANA+ENSIGN**). Bei Patienten mit CR/CRi lag das Gesamtüberleben nach 12 bzw. 24 Monaten bei 84,9 % [75,4; 91,0] bzw. 72,6 % [60,7; 81,4]. Das mediane Gesamtüberleben (Overall Survival, OS) war nicht bestimmbar, da die Überlebenskurve die 50%-Schwelle nicht erreicht hatte. In der Studie **PEDICAR** lagen die 12- bzw. 24 Monats-OS-Raten bei 78,6 % [65,4; 87,2] bzw. 62,5 % [47,8; 74,1] und das mediane OS bei 37,9 Monaten. Unter Vergleichstherapien mit oder ohne SZT lagen die Zwölf-Monats-OS-Raten gemäß den Ergebnissen des historischen Vergleichs signifikant niedriger: Blinatumomab mit oder ohne SZT: 36,9 % [26,3; 51,7] bzw. 41,2 %, [26; 65,3], Clofarabin, Etoposid plus Cyclophosphamid (CEC) mit oder ohne SZT: 32,1 % [22,3; 46,1], Clofarabin-Monotherapie mit oder ohne SZT: 24,6 % [15,8; 38,2] sowie Salvage-Therapie mit oder ohne SZT: 11,8 % [5,5; 24,9]. Das Mortalitätsrisiko wurde damit unter Tisagenlecleucel reduziert um 60 % bzw. 65 % vs. Blinatumomab mit oder ohne SZT (HR 0,35; $p < 0,0001$ bzw. HR 0,404; $p = 0,0017$), um 73 % vs. CEC mit oder ohne SZT (HR 0,268; $p < 0,0001$), um 79 % vs. einer Clofarabin-

Monotherapie mit oder ohne SZT (HR 0,212; $p < 0,0001$), sowie um 82 % vs. verschiedenen Salvage-Therapien mit oder ohne SZT (HR 0,179; $p < 0,0001$). Tisagenlecleucel erhöht demnach das Gesamtüberleben um das bis zu Fünffache.

Die medianen Überlebensdauern lagen in den eingeschlossenen Studien bei etwa drei bis acht Monaten. Unter Tisagenlecleucel wurde das mediane Gesamtüberleben bei einer medianen Beobachtungsdauer von rund 24 Monaten noch nicht erreicht. Dies spricht für eine deutliche Verlängerung der Überlebensdauer durch Tisagenlecleucel.

Morbidität³

Die Ansprechrate auf Therapie (Overall Response Rate, ORR)⁴ in den Studien **ELIANA+ENSIGN** bzw. **PEDICAR** lag bei 73,0 % [64,7; 80,2] bzw. 94,6 % [85,1; 98,9]. Die Anteile der Patienten ohne nachweisbare minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease, MRD; MRD-negativ) lagen bei 70,8 % (**ELIANA+ENSIGN**) bzw. 89,3 % (**PEDICAR**). Die ORR unter den Vergleichstherapien waren signifikant niedriger: Blinatumomab mit oder ohne SZT: 38,6 % (Odds Ratio [OR] 4,304; $p < 0,0001$) bzw. 62,5 % (OR 1,622; $p = 0,2022$), CEC mit oder ohne SZT: 48,6% (OR 2,853; $p = 0,0005$), Clofarabin-Monotherapie mit oder ohne SZT: 19,7% (OR 11,036; $p < 0,0001$) sowie Salvage-Therapie mit oder ohne SZT: 31,4 % (OR 5,912 $p < 0,0001$). Etwa doppelt so viele Patienten erreichten demnach unter Tisagenlecleucel ein Therapieansprechen verglichen mit bisherigen Therapien.

Die mediane Remissionsdauer (Duration Of Remission, DOR) war in den Studien **ELIANA** und **ENSIGN** noch nicht erreicht. In der **PEDICAR**-Studie lag sie bei 33,4 Monaten [8,0; n. b.]. Nach zwölf Monaten waren in der gepoolten Analyse aus **ELIANA+ ENSIGN** 64,0 % [52,0; 73,8] noch in Remission. In der **PEDICAR**-Studie waren es 62,8 % [46,7; 75,2]. Die medianen Remissionsdauern lagen in den eingeschlossenen Studien des historischen Vergleichs bei etwa sechs bis 17 Monaten. Unter Tisagenlecleucel wurde die mediane Remissionsdauer bei einer medianen Beobachtungsdauer von rund 24 Monaten noch nicht erreicht. Dies spricht für eine deutliche Verlängerung der Remissionsdauer durch Tisagenlecleucel.

Das mediane ereignisfreie Überleben (EFS) lag in den Studien **ELIANA+ENSIGN** bei 20,9 Monaten [8,3; n. b.] und in der Studie **PEDICAR** bei 28,8 [8,6; n.b.] Monaten. Die Zwölf-Monats-EFS-Raten in den Studien **ELIANA+ENSIGN** bzw. **PEDICAR** lagen bei 51,3 % [41,1; 60,6] bzw. 59,4 % [44,0; 71,9]. Ein Vergleich war für diesen Endpunkt aufgrund der unzureichenden Datenlage in den Publikationen zu historischen Kontrollen nicht möglich.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

³ Ein indirekter Vergleich für Remissionsdauer, ereignisfreies Überleben und gesundheitsbezogene Lebensqualität war aufgrund fehlender Informationen zum Endpunkt in den Vergleichsstudien nicht möglich.

⁴ ORR war definiert als CR (Komplettremission) oder CRi (Komplettremission mit unvollständiger Erholung der Blutwerte).

Nach drei Monaten zeigten ca. 70 % bzw. 80 % der Patienten eine relevante Verbesserung der Lebensqualität (EQ-5D-VAS bzw. PedsQL) vs. Studienbeginn. Dieser Effekt blieb bestehen und konnte weiter gesteigert werden, sodass nach neun bzw. zwölf Monaten die Lebensqualität einer gesunden Population erreicht werden konnte. Ein Vergleich war für diesen Endpunkt aufgrund der unzureichenden Datenlage in den Publikationen zu historischen Kontrollen nicht möglich.

Verträglichkeit

UE traten bei allen (**ELIANA** bzw. **PEDICAR**) bzw. 98,3 % (**ENSIGN**) der Patienten auf. UE der Grade 3 und 4 traten bei 89,9 % der Patienten der **ELIANA**-Studie auf, bei 86,2 % der Patienten der **ENSIGN**-Studie sowie bei 94,6 % der Patienten der **PEDICAR**-Studie. Demgegenüber wiesen unter Blinatumomab 100 % der Patienten ein UE auf. UE \geq Grad 3 wurden für 100 % der Patienten unter CEC berichtet.

Die Häufigkeit von UE der Grade 3 und 4 nach Tisagenlecleucel-Infusion ist in den ersten acht Wochen höher, als im nachfolgenden Zeitraum. So lag der Anteil der Patienten mit UE der Grade 3 und 4 in den ersten acht Wochen im Vergleich zum Zeitraum nach den ersten 8 Wochen bei 83,5 % vs. 48,6 % (**ELIANA**); 82,8 % vs. 42,9 % (**ENSIGN**) und 94,6 % vs. 58,5 % (**PEDICAR**). Therapieassoziierte UE (d. h. UE, bei denen ein Zusammenhang mit Tisagenlecleucel vermutet wird) der Grade 3 und 4 traten bei 74,7 % (**ELIANA**), 94,6 % (**PEDICAR**) und 79,3 % (**ENSIGN**) auf.

Schwerwiegende UE traten bei 78,5 % (**ELIANA**), 77,6 % (**ENSIGN**) sowie 83,9 % (**PEDICAR**) der Patienten auf. Therapieassoziierte SUE traten bei 67,1 % (**ELIANA**), 83,9 % (**PEDICAR**) und 72,4 % (**ENSIGN**) auf.

97,5 % (**ELIANA**), 96,4 % (**PEDICAR**) bzw. 89,7 % (**ENSIGN**) der Patienten wiesen mindestens ein UE von besonderem Interesse auf. Therapieassoziierte UE von besonderem Interesse wurden bei 83,5 % (**ELIANA**), 96,4 % (**PEDICAR**) bzw. 82,8 % (**ENSIGN**) der Patienten beobachtet. Zu den UE von besonderem Interesse zählten das Zytokinfreisetzungssyndrom (CRS), fiebrige Neutropenie, hämatopoetische Zytopenie (länger als 28 Tage andauernd), Infektionen, neurologische Ereignisse und das Tumorlysesyndrom. Ein Tumorlysesyndrom trat über alle Studien zusammen bei zehn Patienten auf.

Das therapieassoziierte Zytokinfreisetzungssyndrom (CRS) trat in den Zulassungsstudien bei 77,2 bis 89,3 % der Patienten auf (Grade 3 und 4: 32,7 % bis 48,1 %; jeweils Spanne aus **ELIANA**, **ENSIGN**, **PEDICAR**). Im Median setzte dies drei Tage nach Infusion ein und war im Median nach acht Tagen wieder abgeklungen.

Länger anhaltende Zytopenien traten in den Zulassungsstudien bei 37,9 bis 41,8 % der Patienten auf. Therapieassoziierte längeranhaltende Zytopenien wurden bei 22,4 bis 24,1 % der Patienten beobachtet (jeweils Spanne aus **ELIANA**, **ENSIGN**, **PEDICAR**). In jeweils etwa der Hälfte der Fälle waren dies Leukopenien, Thrombozytopenien, und Neutropenien. Im

Median waren die Zytopenien nach 62 Tagen wieder abgeklungen. Nach sechs Monaten waren sie in 97,2 % der Fälle abgeklungen.

Fiebrige Neutropenien traten in den Zulassungsstudien bei 34,2 bis 78,6 % der Patienten auf, therapieassoziierte fiebrige Neutropenien waren bei 25,3 bis 78,6 % der Patienten zu beobachten (jeweils Spanne aus **ELIANA, ENSIGN. PEDICAR**). Im Median lag der Beginn bei drei Tagen nach Infusion. Im Median waren die fiebrigen Neutropenien nach 7,0 Tagen wieder abgeklungen. 2,9 % der Episoden mit fiebriger Neutropenie blieben 35 Tage und länger bestehen. Infektionen traten bei 63,8 bis 73,4 % der Patienten auf. Die Häufigkeit therapieassoziierter Infektionen lag bei 20,7 bis 60,7 % (jeweils Spanne aus **ELIANA, ENSIGN. PEDICAR**).

Neurologische Ereignisse traten in den Zulassungsstudien bei 34,5 bis 53,6 % der Patienten auf, therapieassoziierte neurologische Ereignisse bei 22,4 bis 50,0 % (jeweils Spanne aus **ELIANA, ENSIGN. PEDICAR**). Neurologische Ereignisse der Grade 3 und höher traten bei 8,6 % bis 23,2 % der Patienten auf (therapieassoziiert: 5,2 % bis 23,2 %, jeweils Spanne aus **ELIANA, ENSIGN. PEDICAR**). Bei den beobachteten Ereignissen handelte es sich am häufigsten um Enzephalopathie, Verwirrheitszustände, Delirium und Tremor. Die Ereignisse traten im Median acht Tage nach Infusion auf. Im Median waren die Episoden nach bereits sieben Tagen wieder abgeklungen.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Die ALL ist eine maligne, lebensbedrohliche Erkrankung des blutbildenden Systems, die bei Kindern im Alter von 0 bis 14 Jahren ca. 80 % aller Leukämien ausmacht (24, 25). Trotz Fortschritten in der Behandlung treten Rezidive auf oder die Patienten erreichen überhaupt kein Therapieansprechen (26). Bei Patienten, die während des ersten vierwöchigen Zyklus im Rahmen der Induktionstherapie keine morphologische Remission erreichen, spricht man von einer primär refraktären Erkrankung. Dabei stellt sich die rezidierte oder refraktäre pädiatrische ALL (r/r pedALL) aufgrund fehlender wirksamer und verträglicher Behandlungsstrategien als eine große therapeutische Herausforderung dar. Mit jedem Rezidiv sinken die Überlebenseaussichten. Insgesamt liegt die ereignisfreie Überlebensrate nach zehn Jahren bei Patienten mit zwei oder mehr Rezidiven unter 10 % (27). Das Fünfjahresüberleben liegt bei primär refraktären Patienten bei nur 30 % (28).

Für primärrefraktäre Patienten und Patienten mit erstem Rezidiv gibt es keine Standardtherapie. Laut Es werden in Abhängigkeit der patientenindividuellen Situation verschiedene Chemotherapie- bzw. Reinduktionsprotokolle mit oder ohne nachfolgende alloSZT als mögliche Salvage-Therapieoptionen eingesetzt, eine palliative Versorgung eingeleitet, oder die Patienten in klinische Studien eingeschlossen (29, 30). Fortschritte in der Therapie wurden in diesem therapeutischen Einsatzgebiet zuletzt zwar in Inotuzumab Ozogamicin und Blinatumomab erreicht, die im Nutzenbewertungsverfahren einen geringen bzw. beträchtlichen

Zusatznutzen attestiert bekamen. Beide werden jedoch nicht kurativ eingestuft, sondern werden mit dem Ziel der Remission angewendet, um Patienten einer alloSZT zuführen zu können.

Mangels passenden Stammzellspenders oder aufgrund von Komorbiditäten bedingt durch die Grunderkrankung oder durch vorangegangene Therapielinien scheiden bis zu 50 % der Patienten für eine Behandlung mit einer alloSZT aus. Abgesehen von diesen grundsätzlichen Bedingungen für eine alloSZT setzt diese auch ein schnelles und effektives Ansprechen auf eine aggressive Hochdosismethotherapie möglichst in Form einer kompletten Remission voraus. Jedoch zeigt sich dies bei primär refraktären Patienten sowie mit zunehmenden Therapielinien immer schwieriger zu erreichen (31). Aufgrund fehlender therapeutischer Möglichkeiten wird dennoch ein Ansprechen angestrebt und ggf. auch ohne Erreichen eines Therapieansprechens transplantiert.

Etwa die Hälfte der Patienten erhält nach erstem Rezidiv eine alloSZT (31). Obwohl kurativ im Ansatz sind die Erfolgsraten einer alloSZT in Summe jedoch mäßig mit einer Fünfjahresüberlebensrate nach der ersten alloSZT von 59,7 % (32). Erfolgt eine alloSZT trotz eines fehlenden Ansprechens auf die Induktionstherapie, liegt die Zweijahresüberlebensrate bei nur noch 15,3 % (33).

Trotz einer erfolgreich durchgeführten ersten alloSZT rezidivieren 29,2 % dieser Patienten (32). Mit jedem weiteren Rezidiv sinkt die Wahrscheinlichkeit ein Ansprechen zu erreichen deutlich. Nach einem dritten Rezidiv liegt die Ansprechrate bei nur 27 % (31). Der Grund dafür liegt in den oftmals zur Diagnose vorliegenden oder im Verlauf erworbenen Mutationen im Krebsgenom dieser Patienten, welche die Sensitivität gegenüber konventionellen Chemotherapien herabsetzen (34, 35).

Da die alloSZT aber wie oben bereits erläutert den bisweilen einzigen kurativen Ansatz in der Behandlung der r/r pedALL darstellt, stellt das weitere Therapieziel ein erneutes Erreichen eines Ansprechens auf eine Polychemotherapie dar, um den Patienten einer erneuten alloSZT zuzuführen. Dies gestaltet sich mit zunehmendem Therapieverlauf jedoch immer schwieriger, da die meisten Patienten zu schwach für eine erneute Transplantation sind. Unter den Patienten, die sich für eine erneute Transplantation qualifizierten, werden komplette Remissionen mit zunehmenden Behandlungslinien signifikant seltener erreicht (31). Mit jedem weiteren Rezidiv sinkt daher der Anteil der Patienten, die tatsächlich eine alloSZT erhalten weiter. Nach zweitem oder drittem Rezidiv liegt der Patientenanteil mit SZT bei nur noch 22 % bzw. 9 % (31).

Eine Analyse des CIBMTR Registers zeigte außerdem, dass die Häufigkeit einer zweiten alloSZT (unabhängig in welcher Linie) bei 17,3 % liegt (32), die Überlebenschancen jedoch gering sind und die Fünfjahresüberlebensrate für Patienten mit zweiter alloSZT auf 21,6 % abfällt bzw. das mediane Gesamtüberleben bei 12,9 Monaten liegt (32). Oft bleibt diesen Patienten nur noch eine palliative Behandlungsstrategie oder der Einschluss in eine Studie mit einer experimentellen Therapie (29).

Bei der Therapieentscheidung ist neben der Erfolgsaussicht auch die Schwere des Eingriffs zu berücksichtigen. Generell ist die alloSZT mit hohen nicht-Rezidiv-bedingten Mortalitätsraten

von 20 % innerhalb von zwei Jahren verbunden (36). Außerdem ist sie mit ernsthaften und potenziell lebensbedrohlichen akuten sowie chronischen Nebenwirkungen assoziiert (37-39). Darüber hinaus kann bei einigen Patienten die Entwicklung von sekundären Malignomen nach erfolgreicher Therapie beobachtet werden. Dies ist zwar keine häufige aber schwerwiegende Konsequenz der Erkrankung und ihrer Therapie (32).

Zusammenfassend besteht beim Patientenkollektiv mit primär refraktärer oder rezidivierender (nach Transplantation oder nach zwei oder mehr Therapielinien) (r/r) pädiatrischer Patienten mit einer B-Zell-ALL ein erheblicher therapeutischer Bedarf an kurativen Ansätzen mit besserer Wirksamkeit und Verträglichkeit im Vergleich zu bisherigen Optionen. Derzeit gibt es keine therapeutischen Ansätze in Deutschland die diesem Anspruch im dargelegten Anwendungsgebiet vollständig gerecht werden. Tisagenlecleucel ist eine patientenindividuelle neuartige Therapieform für Patienten mit r/r pedALL und stellt hierbei erstmals einen kurativen Behandlungsansatz außerhalb der alloSZT dar bei vergleichend besserem Verträglichkeitsprofil.

Die Anwendung von Tisagenlecleucel bei Kindern und jungen erwachsenen Patienten mit rezidivierender oder refraktärer akuter lymphatischer B-Zell-Leukämie (r/r pedALL) nach allogener Stammzelltransplantation (alloSZT) oder bei Nicht-Eignung für eine alloSZT wurde in den einarmigen, multizentrischen Phase-II-Studien **ELIANA**, **ENSIGN** und **PEDICAR** untersucht. 193 Patienten mit r/r pedALL wurden insgesamt mit Tisagenlecleucel behandelt. Die für diese Patienten bisher verfügbaren Behandlungsoptionen beschränkten sich auf palliative Chemotherapien; eine mit Tisagenlecleucel vergleichbare potenziell kurative Therapie ist nicht vorhanden. In einem vergleichenden Studiendesign wäre den Patienten im Kontrollarm ein potenziell kurativer Ansatz vorenthalten worden. Dieses Studiendesign war daher nicht möglich. Die kurze Überlebensdauer der Patienten unter Salvage-Therapie ließ ein Cross-Over-Studiendesign nicht zu.

Im Folgenden werden die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte für die Indikation r/r pedALL aus der Tabelle 4-1 im Einzelnen diskutiert und das Ausmaß unter Berücksichtigung der therapeutischen Bedeutung begründet.

Mortalität

Über zwei Drittel der Patienten sind nach Behandlung mit Tisagenlecleucel nach zwölf Monaten noch am Leben, von den Patienten mit komplettem Therapieansprechen sind es etwa 85 %. Der Vergleich der Zwölf-Monats-Überlebensraten mit historischen Kontrollen zeigt, dass Tisagenlecleucel zu einer signifikanten Verringerung des Mortalitätsrisikos um ca. 60 % bis 80 % führt. Das mediane Gesamtüberleben wurde unter Tisagenlecleucel bei einer medianen Beobachtungsdauer von 24 Monaten noch nicht erreicht, was im Vergleich zur medianen Überlebensdauer von drei bis acht Monaten bei den historischen Kontrollen für eine deutliche Verlängerung der Überlebensdauer spricht. Es ist davon auszugehen, dass die zwei- bis fünffache Erhöhung des Gesamtüberlebens aufgrund der Höhe des Effekts und der einheitlichen Effektrichtung in den Studien nicht allein dem Einfluss von Störgrößen zugeschrieben werden kann. Eine Quantifizierung des Zusatznutzens ist daher möglich und

sachgerecht. Gemäß der AM-NutzenV und der Bewertungspraxis des G-BA sowie unter Berücksichtigung der Größe der beobachteten Effekte ergibt sich somit in der Kategorie **Mortalität** ein erheblicher Zusatznutzen von Tisagenlecleucel gegenüber den untersuchten Therapiealternativen.

Morbidität

Das Ansprechen auf Tisagenlecleucel ist signifikant höher als unter den Vergleichstherapien. Etwa doppelt so viele Patienten erreichten demnach unter Tisagenlecleucel ein Therapieansprechen verglichen mit bisherigen Therapien. Weit über zwei Drittel der Patienten mit Therapieansprechen weisen auch keine MRD auf. Eine nicht nachweisbare MRD geht mit einer guten Prognose und einem längeren Überleben einher. Bei etwa zwei Drittel der Patienten mit Therapieansprechen nach Behandlung mit Tisagenlecleucel dauerte die Remission auch nach zwölf Monaten noch an. Da Rezidive in der Regel in den ersten zwölf Monaten auftreten und spätere Rezidive selten sind (31), besteht für Patienten mit stabiler Remission ein Jahr nach Tisagenlecleucel-Infusion eine hohe Heilungschance. Gemäß der AM-NutzenV und der Bewertungspraxis des G-BA sowie unter Berücksichtigung der Größe der beobachteten Effekte ergibt sich somit in der Kategorie **Morbidität** ein erheblicher Zusatznutzen von Tisagenlecleucel gegenüber den untersuchten Therapiealternativen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Nach drei Monaten zeigten etwa 70 % bzw. 80 % der Patienten eine nachhaltige klinisch relevante Verbesserung der Lebensqualität gegenüber Studienbeginn (EQ-5D-VAS bzw. PedsQL). Ein Vergleich mit historischen Kontrollen zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität war aufgrund der Datenlage nicht möglich. Aus den Studiendaten ergibt sich jedoch, dass nach neun Monaten im Mittel der Normwert einer gesunden Population von 83 erreicht wurde (40), was für die schwerkranken, mehrfach vorbehandelten Patienten im Anwendungsgebiet eine maßgebliche Verbesserung darstellt. Im Vergleich dazu liegt die Lebensqualität bei Patienten unter Behandlung mit einer Chemotherapie, ebenfalls gemessen anhand des PedsQL, um etwa ein bis zwei Standardabweichungen (entspricht 12 bis 24 Punkten in der Summenskala) unter den Normwerten (41). Da bereits ein Unterschied von 4,4 Punkten als klinisch relevant eingestuft wird (42), ist die unter Chemotherapie beobachtete Einschränkung der Lebensqualität als stark ausgeprägt einzustufen. Ebenfalls stark eingeschränkt ist die Lebensqualität zwölf Monate nach einer allogenen Stammzelltransplantation. Hier lagen die PedsQL-Werte in der Summenskala bei 70,12 und damit um 13 Punkte unter dem Normwert (43). Gemäß der AM-NutzenV, der Bewertungspraxis des G-BA sowie unter Berücksichtigung der Größe der beobachteten Effekte ergibt sich somit in der Kategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen von Tisagenlecleucel.

Verträglichkeit

Fast alle mit Tisagenlecleucel behandelten Patienten hatten mindestens ein unerwünschtes Ereignis. Zu den UE von besonderem Interesse zählten das Zytokinfreisetzungssyndrom (CRS), fiebrige Neutropenie, hämatopoetische Zytopenie (länger als 28 Tage andauernd), Infektionen,

neurologische Ereignisse und das Tumorlysesyndrom. Als häufigste Nebenwirkung trat davon das CRS bei rund 80 % der Patienten auf. Das CRS ist auf eine Immunreaktion mit übermäßiger Zytokinfreisetzung zurückzuführen (44). Im Median setzte das CRS drei Tage nach Infusion ein und war im Median nach acht Tagen wieder abgeklungen. Fachärzten für die Behandlung von pädiatrischen und jungen Erwachsenen mit ALL ist die Nebenwirkung bekannt z. B. durch die Anwendung von Blinatumomab. Anhand der Erfahrung aus früheren CAR-T-Studien wurde ein Algorithmus für die Behandlung des CRS in Abhängigkeit des Schweregrads entwickelt, wodurch die Symptome durch trainiertes Fachpersonal gut behandelbar sind (1).

Neben dem CRS wurden bei bis zur Hälfte der Patienten neurologische Ereignisse beobachtet, darunter insbesondere Enzephalopathien, auch bezeichnet als CAR-T-assoziiertes Enzephalopathiesyndrom (CAR-T cell related encephalopathy syndrome, CRES), das auch bei anderen Immunotherapien beobachtet werden kann (44). Der pathologische Mechanismus des CRES ist dabei noch unklar, es kann in Assoziation mit einem CRS, aber auch unabhängig davon auftreten (44). Die Ereignisse traten im Median acht Tage nach Infusion auf und waren im Median nach 7 Tagen abgeklungen. Neurologische Ereignisse werden in der Regel symptomorientiert sowie durch Gabe von Kortikosteroiden behandelt (44).

Weitere, zum Teil nicht behandlungsspezifische Nebenwirkungen sind längeranhaltende Zytopenien, fiebrige Neutropenien und Infektionen. Diese traten bei einem Drittel bis der Hälfte der Patienten auf. Ein bis zwei Drittel dieser Fälle war therapieassoziiert. Längeranhaltende Zytopenien und fiebrige Neutropenien sind im Median nach 62 Tagen bzw. 7 Tagen abgeklungen. Der Umgang mit hämatologischen Blutbildveränderungen und den zugehörigen klinischen Symptomen, wie z. B. ein erhöhtes Infektionsrisiko, ist den behandelnden Ärzten aus dem Behandlungsalltag im Anwendungsgebiet vertraut. Die aufgrund des Wirkmechanismus von Tisagenlecleucel öfters beobachtete hämatologische Blutbildveränderung der B-Zell-Aplasie bzw. die daraus in manchen Fällen resultierende Hypogammaglobulinämie ist bei Bedarf mit intravenöser Gabe von Immunglobulinen gut kontrollierbar (45). In den Zulassungsstudien wurden B-Zell-Aplasien jedoch noch nicht systematisch erfasst.

Ein Tumorlysesyndrom trat bei wenigen Patienten auf. Laut Fachinformation wird bei Risikopatienten (Patienten mit erhöhten Harnsäurewerten oder hoher Tumorlast) eine Prophylaxe (z. B. Allopurinol) zum Einsatz kommen. Auftretende Fälle können mit leitliniengemäßen Standardmaßnahmen behandelt werden (1).

Für auftretende Nebenwirkungen gibt es Standardtherapien oder definierte Behandlungsansätze bzw. Behandlungsalgorithmen, die sich in den Studien als sehr effektiv erwiesen (1, 44). Um Symptome schnell zu erkennen und den Behandlungsplan schnell und effektiv umzusetzen soll laut Fachinformation nur erfahrene und trainiertes Fachpersonal in Einrichtungen mit der entsprechenden Infrastruktur eingesetzt werden. So können Symptome frühzeitig erkannt werden und die vorab definierten Behandlungsmöglichkeiten schnell und effektiv eingesetzt werden.

Die Nebenwirkungen resultieren zum einen daraus, dass alle Patienten vor der Behandlung in einem kritischen Gesundheitszustand sind und belastende zytotoxische Behandlungen bekommen. Es können späte Toxizitäten in Folge der chemotherapeutischen Vorbehandlungen auftreten. Zum anderen erklären sich die Nebenwirkungen aus dem durch Tisagenlecleucel stark aktivierten Immunsystem. Außerdem haben Patienten nach einem Nichtansprechen eine antineoplastische Folgetherapie erhalten, meistens Cyclophosphamid, Cytarabin, Fludarabin oder Methotrexat, die ihrerseits Nebenwirkungen mit sich bringen.

Die Betrachtung der Nebenwirkungen sollte unter Berücksichtigung der Alternativen bzw. die bisher fehlenden Therapiealternativen im Anwendungsgebiet erfolgen, insbesondere fehlender kurativer Ansätze, die mitunter mit nur wenigen Monaten verbleibender Lebenszeit einherging. Der bisher einzige kurative Ansatz im relevanten Anwendungsgebiet, die alloSZT, ist mit potenziell letalen Nebenwirkungen und einer hohen behandlungsassoziierten Mortalitätsrate von 10 bis 20 % assoziiert (46-48). Unter den schweren akuten Nebenwirkungen sind dabei vor allem Transplantat-gegen-Wirt-Reaktionen, Infektionen oder Blutungen zu nennen (46). Nebenwirkungen können auch weit nach der Transplantation noch auftreten. Zu den Spätfolgen nach alloSZT gehören (49): chronische Transplantat-gegen-Wirt-Reaktionen, Lungenschäden, Niereninsuffizienz bis zum kompletten Nierenversagen mit Dialysepflicht, hormonelle Störungen (z. B. Diabetes mellitus, Wachstumsverzögerung, Schilddrüsenfunktionsstörungen, gestörter Knochenstoffwechsel, Infertilität), dentale Komplikationen (z. B. verzögerter Zahnwechsel, erhöhte Kariesneigung), Entwicklung eines Katarakts und ein erhöhtes Risiko für maligne Zweiterkrankungen.

Aus den verfügbaren Ergebnissen zur Verträglichkeit aus dem historischen Vergleich mit Blinatumomab bzw. CEC ergeben sich keine Anhaltspunkte für einen höheren Schaden durch Tisagenlecleucel. Zudem zeigen die Auswertungen, dass die gesundheitsbezogene Lebensqualität, wenige Monate nach einer Infusion mit Tisagenlecleucel nicht eingeschränkt ist. Dies lässt annehmen, dass keine die Lebensqualität beeinflussenden späten Nebenwirkungen auftreten. Dem Zusatznutzen stehen somit negative Effekte nicht in einem Ausmaß gegenüber, dass eine Herabstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens gerechtfertigt wäre.

Tabelle 4-1: Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu untersuchenden Arzneimittel

Endpunktkategorie Endpunkt	Tisagenlecleucel bzw. Tisagenlecleucel vs. Komparator	Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität		
<u>Medianes OS – Monate [95%-KI]</u>		
ELIANA (alle Patienten)	n. b. [28,2; n. b.]	Zusatznutzen; Ausmaß: erheblich
ENSIGN (alle Patienten)	23,8 [8,8; n. b.]	
PEDICAR (alle Patienten)	37,9 [22,7; n. b.]	
ELIANA+ENSIGN (alle Patienten)	n. b. [23,8; n. b.]	

ELIANA (Patienten mit CR/CRi)	n. b. [28,2; n. b.]	
ENSIGN (Patienten mit CR/CRi)	n. b. [14,8; n. b.]	
PEDICAR (Patienten mit CR/CRi)	n. b. [32,7; n. b.]	
ELIANA+ENSIGN (Patienten mit CR/CRi)	n. b. [28,2; n. b.]	
<u>Historischer Vergleich des medianen OS</u>		
ELIANA+ENSIGN vs. Stackelberg 2016	vs. Blinatumomab mit/ohne SZT n. b. [23,8; n. b.] vs. 7,5 Monate	
ELIANA+ENSIGN vs. Locatelli 2017	Keine Angabe	
	vs. CEC mit/ohne SZT	
ELIANA+ENSIGN vs. Hijiyama 2011	n. b. [23,8; n. b.] vs. 2,5 Monate	
ELIANA+ENSIGN vs. Locatelli 2009	n. b. [23,8; n. b.] vs. 7 Monate	
ELIANA+ENSIGN vs. Miano 2012	n. b. [23,8; n. b.] vs. 4,1 Monate	
	vs. Clofarabin mit/ohne SZT	
ELIANA+ENSIGN vs. Jeha 2006	n. b. [23,8; n. b.] vs. 3 Monate	
	vs. Salvage-Chemotherapie mit/ohne SZT	
ELIANA+ENSIGN vs. Stackelberg 2011	n. b. [23,8; n. b.] vs. 5 Monate	
<u>Zwölf-Monatsüberleben – KM-Schätzer in % [95%-KI]</u>		
ELIANA (alle Patienten)	76,4 [65,2; 84,5]	
ENSIGN (alle Patienten)	62,6 [45,8; 75,6]	
PEDICAR (alle Patienten)	78,6 [65,4; 87,2]	
ELIANA+ENSIGN (alle Patienten)	71,4 [62,3; 78,7]	
ELIANA (Patienten mit CR/CRi)	87,1 [75,8; 93,3]	
ENSIGN (Patienten mit CR/CRi)	80,9 [59,3; 91,8]	
PEDICAR (Patienten mit CR/CRi)	83,0 [69,9; 90,8]	
ELIANA+ENSIGN (Patienten mit CR/CRi)	84,9 [75,4; 91,0]	

<p><u>Historischer Vergleich des Zwölf-Monatsüberlebens</u> % [95%-KI]; HR [95%-KI]; p-Wert</p> <p>ELIANA+ENSIGN vs. Stackelberg 2016</p> <p>ELIANA+ENSIGN vs. Locatelli 2017</p> <p>ELIANA+ENSIGN vs. Hijjya 2011, Locatelli 2009, Miano 2012</p> <p>ELIANA+ENSIGN vs. Jeha 2006</p> <p>ELIANA+ENSIGN vs. Stackelberg 2011</p>	<p>vs. Blinatumomab mit/ohne SZT</p> <p>71 [63,2; 79,9]* vs. 36,9 [26,3; 51,7]^a HR 0,351 [0,229; 0,536]; <0,0001</p> <p>71 [63,2; 79,9] vs. 41,2 [26; 65,3]^b HR 0,404 [0,229; 0,711]; 0,0017</p> <p>vs. CEC (gepoolt) mit/ohne SZT</p> <p>71 [63,2; 79,9] vs. 32,1 [22,3; 46,1]^c HR 0,268 [0,176; 0,407] <0,0001</p> <p>vs. Clofarabin mit/ohne SZT</p> <p>71 [63,2; 79,9] vs. 24,6 [15,8; 38,2]^d HR 0,212 [0,14; 0,321]; <0,0001</p> <p>vs. Salvage-Chemotherapie mit/ohne SZT</p> <p>71 [63,2; 79,9] vs. 11,8 [5,5; 24,9]^e HR 0,179 [0,117; 0,273]; <0,0001</p>	
<p><u>24-Monatsüberleben – KM-Schätzer in % [95%-KI]</u></p>		
<p>ELIANA (alle Patienten)</p> <p>ENSIGN (alle Patienten)</p> <p>PEDICAR (alle Patienten)</p> <p>ELIANA+ENSIGN (alle Patienten)</p>	<p>66,3 [53,6; 76,2]</p> <p>45,7 [25,5; 63,8]</p> <p>62,5 [47,8; 74,1]</p> <p>59,7 [49,0; 68,9]</p>	
<p>ELIANA (Patienten mit CR/CRi)</p> <p>ENSIGN (Patienten mit CR/CRi)</p> <p>PEDICAR (Patienten mit CR/CRi)</p> <p>ELIANA+ENSIGN (Patienten mit CR/CRi)</p>	<p>74,8 [60,7; 84,4]</p> <p>66,2 [39,2; 83,4]</p> <p>66,0 [50,9; 77,4]</p> <p>72,6 [60,7; 81,4]</p>	
<p>Morbidität</p>		
<p><u>Ansprechrates (ORR) – n (%) [95%-KI]</u></p>		
<p>ELIANA</p> <p>ENSIGN</p> <p>PEDICAR</p> <p>ELIANA+ENSIGN</p>	<p>65 (82,3) [72,1; 90,0]</p> <p>35 (60,3) [46,6; 73,0]</p> <p>53 (94,6) [85,1; 98,9]</p> <p>100 (73,0) [64,7; 80,2]</p>	<p>Zusatznutzen; Ausmaß: erheblich</p>

<p><u>Historischer Vergleich der Ansprechrate ORR – n (%), OR [95%-KI]; p-Wert</u></p> <p>ELIANA+ENSIGN vs. Stackelberg 2016</p> <p>ELIANA+ENSIGN vs. Locatelli 2017</p> <p>ELIANA+ENSIGN vs. Hijjya 2011, Locatelli 2009, Miano 2012</p> <p>ELIANA+ENSIGN vs. Jeha 2006</p> <p>ELIANA+ENSIGN vs. Stackelberg 2011</p>	<p>vs. Blinatumomab mit/ohne SZT</p> <p>100 (73)^f vs. 27 (38,6)^a OR 4,304 [2,335; 7,933]; <0,0001</p> <p>100 (73)^f vs. 25 (62,5)^b OR 1,622 [0,771; 3,409]; 0,2022</p> <p>vs. CEC (gepoolt) mit/ohne SZT</p> <p>100 (73)^f vs. 36 (48,6)^c OR 2,853 [1,579; 5,155]; 0,0005</p> <p>vs. Clofarabin mit/ohne SZT</p> <p>100 (73)^f vs. 12 (19,7)^d OR 11,036 [5,29; 23,024]; <0,0001</p> <p>vs. Salvage-Chemotherapie mit/ohne SZT</p> <p>100 (73)^f vs. 16 (31,4)^e OR 5,912 [2,931; 11,923]; <0,0001</p>	
<p><u>Minimale Resterkrankung (MRD negativ) – n (%) [95%-KI]</u></p> <p>ELIANA</p> <p>ENSIGN</p> <p>PEDICAR</p> <p>ELIANA+ENSIGN</p>	<p>64 (81,0) [70,6; 89,0]</p> <p>33 (56,9) [43,2; 69,8]</p> <p>50 (89,3) [78,1; 96,0]</p> <p>97 (70,8) [62,4; 78,3]</p>	
<p><u>Remissionsdauer – Median (Monate) [95%-KI]</u></p> <p>ELIANA</p> <p>ENSIGN</p> <p>PEDICAR</p> <p>ELIANA+ENSIGN</p>	<p>n. b. [20,0; n. b.]</p> <p>n. b. [5,9; n. b.]</p> <p>33,4 [8,0; n. b.]</p> <p>n. b. [20,0; n. b.]</p>	
<p><u>Historischer Vergleich der medianen Remissionsdauer</u></p> <p>ELIANA+ENSIGN vs. Stackelberg 2016</p> <p>ELIANA+ENSIGN vs. Locatelli 2017</p>	<p>vs. Blinatumomab mit/ohne SZT</p> <p>Keine Angabe</p> <p>Keine Angabe</p>	

ELIANA+ENSIGN vs. Hijiya 2011	vs. CEC mit/ohne SZT n. b. [20,0; n. b.] vs. 17 Monate	
ELIANA+ENSIGN vs. Locatelli 2009	n. b. [20,0; n. b.] vs. 6 Monate	
ELIANA+ENSIGN vs. Miano 2012	Keine Angabe	
ELIANA+ENSIGN vs. Jeha 2006	vs. Clofarabin mit/ohne SZT n. b. [20,0; n. b.] vs. 7 Monate	
ELIANA+ENSIGN vs. Stackelberg 2011	vs. Salvage-Chemotherapie mit/ohne SZT Keine Angabe	
<u>Remissionsdauer – Zwölf-Monatsrate rezidivfreier Patienten, KM-Schätzer in % [95%-KI]</u>		
ELIANA	66,3 [51,8; 77,4]	
ENSIGN	59,6 [37,0; 76,4]	
PEDICAR	62,8 [46,7; 75,2]	
ELIANA+ENSIGN	64,0 [52,0; 73,8]	
<u>Ereignisfreies Überleben – Median (Monate)</u>		
ELIANA	n. b. [9,2; n. b.]	
ENSIGN	7,9 [4,4; n. b.]	
PEDICAR	28,8 [8,6; n. b.]	
ELIANA+ENSIGN	20,9 [8,3; n. b.]	
<u>Ereignisfreies Überleben nach zwölf Monaten, KM-Schätzer in % [95%-KI]</u>		
ELIANA	55,9 [43,0; 67,0]	
ENSIGN	44,0 [27,4; 59,5]	
PEDICAR	59,4 [44,0; 71,9]	
ELIANA+ENSIGN	51,3 [41,1; 60,6]	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
<u>EQ-5D-VAS – Klinisch relevante Veränderung nach drei bzw. zwölf Monaten</u>		
ELIANA		Zusatznutzen;
N' zu Studienbeginn	52	Ausmaß:
MW (SD) zu Studienbeginn	66,1 (21,54)	erheblich
Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung nach drei Monaten (MID 10), n/N' (%)	28/41 (68,3)	

Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung nach zwölf Monaten (MID 10), n/N' (%)	16/22 (72,7)	
ENSIGN	Nicht untersucht	
PEDICAR	Nicht untersucht	
<u>PedsQL – Klinisch relevante Veränderung nach drei bzw. zwölf Monaten</u>		
ELIANA		
N' zu Studienbeginn	52	
MW (SD) zu Studienbeginn	58,6 (20,57)	
Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung nach drei Monaten (MID 4,4), n/N' (%)	32/40 (80,0)	
Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung nach zwölf Monaten (MID 4,4), n/N' (%)	19/22 (86,4)	
ENSIGN	Nicht untersucht	
PEDICAR	Nicht untersucht	
Sicherheit und Verträglichkeit		
<u>Unerwünschte Ereignisse – n (%)</u>	gesamt bzw. therapieassoziiert	Zusatznutzen; Ausmaß: größerer/ geringerer Schaden nicht belegt
ELIANA	79 (100,0) / 75 (94,9)	
ENSIGN	57 (98,3) / 56 (96,6)	
PEDICAR	56 (100,0) / 56 (100,0)	
<u>Historischer Vergleich – alle UE – n/N (%), [95%-KI]</u>	vs. Blinatumomab	
<u>ELIANA+ENSIGN vs. Stackelberg 2016</u>	136/137 (99,3) vs. 70/70 (100,0) ^a RR 1,00 [0,97; 1,02]	
<u>Unerwünschte Ereignisse Grade 3/4 – n (%)</u>	gesamt bzw. therapieassoziiert	
ELIANA	71 (89,9) / 59 (74,7)	
ENSIGN	50 (86,2) / 46 (79,3)	
PEDICAR	53 (94,6) / 53 (94,6)	
<u>Historischer Vergleich – UE >Grad 3 – n/N (%), [95%-KI]</u>	vs. CEC	
<u>ELIANA+ENSIGN vs. Hijiya 2011</u>	121/137 (88,3) vs. 25/25 (100,0) ^f RR 0,90 [0,83; 0,97]	
<u>Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse – n (%)</u>	gesamt bzw. therapieassoziiert	
ELIANA	62 (78,5) / 53 (67,1)	
ENSIGN	45 (77,6) / 42 (72,4)	

PEDICAR	47 (83,9) / 47 (83,9)	
<u>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – n (%)</u>	gesamt bzw. therapieassoziiert	
ELIANA – gesamt	77 (97,5) / 66 (83,5)	
Zytokinfreisetzungssyndrom	61 (77,2) / 61 (77,2)	
Fiebrige Neutropenie	27 (34,2) / 20 (25,3)	
Hämatopoetische Zytopenie**	33 (41,8) / 19 (24,1)	
Infektionen	58 (73,4) / 24 (30,4)	
Neurologische Ereignisse	35 (44,3) / 27 (34,2)	
Tumorlysesyndrom	5 (6,3) / 4 (5,1)	
ENSIGN – gesamt	52 (89,7) / 48 (82,8)	
Zytokinfreisetzungssyndrom	47 (81,0) / 47 (81,0)	
Fiebrige Neutropenie	20 (34,5) / 18 (31,0)	
Hämatopoetische Zytopenie**	22 (37,9) / 13 (22,4)	
Infektionen	37 (63,8) / 12 (20,7)	
Neurologische Ereignisse	20 (34,5) / 13 (22,4)	
Tumorlysesyndrom	2 (3,4) / 1 (1,7)	
PEDICAR – gesamt	54 (96,4) / 54 (96,4)	
Zytokinfreisetzungssyndrom	50 (89,3) / 50 (89,3)	
Fiebrige Neutropenie	44 (78,6) / 44 (78,6)	
Hämatopoetische Zytopenie**	k. A.	
Infektionen	39 (69,6) / 34 (60,7)	
Neurologische Ereignisse	30 (53,6) / 28 (50,0)	
Tumorlysesyndrom	3 (5,4) / 2 (3,6)	
<p>CEC: Clofarabin, Etoposid, Cyclophosphamid; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; KM-Schätzer: Kaplan-Meier-Schätzer; MID: Minimal important difference [<i>Kleinster relevanter Unterschied</i>]; MW: Mittelwert; n: Anzahl der Ereignisse; N: Patienten gesamt; N': Anzahl auswertbarer Patienten; n. b.: nicht bestimmbar; ORR: Overall response rate [<i>Gesamtansprechrate</i>]; OS: Overall survival [<i>Gesamtüberleben</i>]; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SD: Standard deviation [<i>Standardabweichung</i>].</p> <p>* Berechnung der Konfidenzintervalle auf Basis der Survit Function in R (Konfidenzintervalle der Hauptauswertung wurden mithilfe der Greenwood-Formel berechnet; daraus ergeben sich Abweichungen im Konfidenzintervall).</p> <p>**Länger als 28 Tage.</p> <p>a Von Stackelberg 2016; Vergleich mit Blinatumomab.</p> <p>b Locatelli 2017; Vergleich mit Blinatumomab.</p> <p>c Gepoolte Analyse aus Miano et al., 2012; Locatelli et al., 2009; Hijjiya et al., 2011; Vergleich mit CEC.</p> <p>d Jeha 2006; Vergleich mit Clofarabin.</p> <p>e Von Stackelberg 2011; Vergleich mit verschiedenen Salvage-Therapien.</p> <p>f ORR in sechs Monaten.</p>		

Fazit

Bei Kindern, Jugendlichen und jungen erwachsenen Patienten im Alter bis zu 25 Jahren mit refraktärer oder rezidivierter (Rezidiv nach Transplantation oder zweites oder späteres Rezidiv) B-Zell-ALL handelt es sich um Patienten mit schwieriger Therapiesituation und ungünstiger Prognose mit einer sehr kurzen Lebenserwartung. Der Bedarf nach einer Therapie ist erheblich.

Gemäß AM-NutzenV liegt dann ein erheblicher Zusatznutzen vor, wenn 1) eine Heilung der Erkrankung oder 2) eine erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer erreicht wird.

Unter Tisagenlecleucel wurde im Vergleich zu bisherigen Therapieoptionen eine zwei- bis fünffache Verbesserung des Gesamtüberlebens erreicht. Zusätzlich konnte bei etwa doppelt so vielen Patienten im relevanten Anwendungsgebiet ein Therapieansprechen erzielt werden als mit bisherigen Therapieoptionen. Das für das Anwendungsgebiet hohe Einjahresüberleben von über 70 % gepaart mit dem hohen Anteil der Patienten von über 60 % mit einer über zwölf Monate stabilen Remission sowie die geringe Inzidenz an Todesfällen nach zwölf Monaten sprechen in Summe dafür, dass bei einem bedeutenden Teil der Patienten eine langhaltende Remission erreicht werden kann. Die Lebensqualität der Patienten erreicht Normwerte der gesunden Population. Tisagenlecleucel kann eine langanhaltende und stabile Remission bei Patienten mit r/r pedALL bewirken. Dies zeigt, dass durch Tisagenlecleucel das Potenzial für eine langfristige Tumorfreiheit und damit zur Heilung besteht.

Auswertungen zur Sicherheit zeigen im Anwendungsgebiet erwartete Nebenwirkungen wie hämatologische Veränderungen (Zytopenien, fiebrige Neutropenien) und Infektionen. Mit dem Management dieser Ereignisse sind behandelnde Ärzte vertraut. Für Tisagenlecleucel-spezifische Ereignisse wie das Zytokinfreisetzungssyndrom, die B-Zell-Aplasia bzw. die Hypogammaglobulinämie sowie neurologische Ereignisse existieren klare Behandlungsvorgaben bzw. symptomorientierte Therapieoptionen. Die Nebenwirkungen sind im Allgemeinen beherrschbar, eine negative Auswirkung von Nebenwirkungen auf die Lebensqualität konnte nicht beobachtet werden.

Als Behandlungsoptionen für Patienten mit refraktärer oder rezidivierter ped ALL kamen bis dato nur weitere Chemotherapien, eine alloSZT oder palliative Strategien in Frage, wovon lediglich die alloSZT einen kurativen Ansatz darstellt. Sie wird hauptsächlich in zweiter Linie eingesetzt. Spätere oder wiederholte Transplantationen sind lediglich Ausdruck der fehlenden Therapiealternativen. Die alloSZT ist jedoch eine mit schweren Nebenwirkungen verbundene Option und setzt eine gute Grundkonstitution, einen passenden Spender und ein Therapieansprechen auf Chemotherapie voraus. Viele Patienten im Anwendungsgebiet können diese Voraussetzungen nicht erfüllen. Jüngste therapeutische Fortschritte wie Inotuzumab Ozogamicin oder Blinatumomab gelten als Brückentherapien zur alloSZT, jedoch nicht als eigener kurativer Ansatz. Mehrfache Behandlungsversuche mit bisherigen Optionen ohne nachhaltigen Erfolg lassen nur äußerst geringe Erfolgchancen bei einer Wiederholung der gleichen Behandlungsstrategien für Patienten mit zweitem oder späterem Rezidiv oder wiederholt fehlendem Ansprechen erwarten. Der Wechsel des Therapieansatzes ist angezeigt.

Durch Tisagenlecleucel konnte nun ein potenziell kurativer Ansatz für stark vorbehandelte Patienten geschaffen werden, für die es bisher keine solche kurative Therapiemöglichkeit gab.

Zusammenfassend ergibt sich aus der Bewertung der Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Verträglichkeit ein erheblicher Zusatznutzen von Tisagenlecleucel im relevanten Anwendungsgebiet. Es handelt sich somit um eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne der AM-NutzenV, insbesondere um eine erhebliche Verringerung der Mortalität. Bei der Bewertung dieser Ergebnisse ist zu berücksichtigen, dass es sich um einen potenziell kurativen Behandlungseffekt handelt. Nach den Vorgaben der AM-NutzenV sowie unter Berücksichtigung der Effektstärken, des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels ist der Zusatznutzen von Tisagenlecleucel im Anwendungsgebiet als erheblich einzustufen.

4.2 Methodik

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

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).

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.

Ziel ist die Bestimmung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Tisagenlecleucel bei der Behandlung von Kindern und jungen Erwachsenen (bis 25 Jahre) mit rezidivierender oder refraktärer akuter lymphatischer Leukämie (r/r pedALL) gemäß Zulassung (1).

Bei Tisagenlecleucel handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung von zwei seltenen Erkrankungen gemäß der Anerkennung des „Orphan-Drug-Status“ in der Europäischen Union aus dem Jahr 2014 (Anwendungsgebiet r/r pedALL) und dem Jahr 2016 (Anwendungsgebiet r/r DLBCL) nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rats vom 16. Dezember 1999 (2, 3). Der Status wurde im Juli 2018 (bestätigt (4, 5)). Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen in diesen Fällen durch die Zulassung, die durch die EU-Kommission am 23. August 2018 vergeben wurde, als belegt. Daher muss lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens von Tisagenlecleucel quantifiziert werden.

Randomisierte kontrollierte Zulassungsstudien liegen aufgrund des hohen, bislang ungedeckten therapeutischen Bedarfs nicht vor. Aus den einarmigen Zulassungsstudien **ELIANA** (CCTL019B2202) (6, 7), **ENSIGN** (CCTL019B2205J) (8) und **PEDICAR** (CCTL019B2101J) (9, 10) werden soweit verfügbar folgende patientenrelevante Endpunkte herangezogen: *Gesamtüberleben, Ansprechrate, Minimale Resterkrankung, Remissionsdauer, Ereignisfreies*

Überleben sowie *Unerwünschte Ereignisse* und *Gesundheitsbezogene Lebensqualität*. Es werden Ergebnisse von allen Datenschnitten präsentiert, die geplant waren bzw. Gegenstand des europäischen Zulassungsverfahrens waren.

Für die Studie **ELIANA** werden daher Ergebnisse der für die Auswertung geplanten Datenschnitte vom 17. August 2016, 25. April 2017, 31. Dezember 2017 und 13. April 2018 dargestellt. Ergebnisse zu Unerwünschten Ereignissen und zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität werden für den Datenschnitt vom 13. April 2018 berichtet, um die längste verfügbare Beobachtungsdauer zugrunde zu legen.

Für die Studie **ENSIGN** werden Ergebnisse zur Wirksamkeit aus den geplanten Datenschnitte vom 1. Februar 2016 und vom 6. Oktober 2017 dargestellt. Die Auswertungen zur Sicherheit werden basierend auf dem Datenschnitt vom 6. Oktober 2017 dargestellt, um die längste verfügbare Beobachtungsdauer zugrunde zu legen.

Für die Studie **PEDICAR** werden Ergebnisse zur Wirksamkeit aus den geplanten Datenschnitte vom 30. November 2015 und vom 30. Januar 2017 dargestellt. Die Auswertungen zur Sicherheit werden basierend auf dem Datenschnitt vom 30. Januar 2017 dargestellt, um die längste verfügbare Beobachtungsdauer zugrunde zu legen.

Im Zulassungsverfahren wurde den zuständigen Behörden außerdem ein Vergleich der Wirksamkeit von Tisagenlecleucel mit historischen Kontrollen vorgelegt. Die Ergebnisse des Vergleichs werden im vorliegenden Dossier dargestellt. In den der EMA vorgelegten Vergleich gingen aus der Studie **ELIANA** der Datenschnitt vom 31. Dezember 2017 sowie aus der Studie **ENSIGN** der Datenschnitt vom 6. Oktober 2017 ein. Die Ergebnisse des Vergleichs aus dem Zulassungsverfahren werden im Dossier durch weitere zusätzlich durchgeführte Analysen ergänzt. In den Vergleich eingegangen sind die Publikationen: Von Stackelberg 2016 (11); Locatelli 2017 (12); Jeha 2006 (16); Hijjiya 2011 (15); Locatelli 2009 (14); Miano 2012 (13); Von Stackelberg 2011 (17).

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 erfolgen, während ein Kongressabstract 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.

Aufgrund der Fragestellung erfolgte eine systematische Recherche zur Identifikation randomisierter Studien (RCT) nach den in Tabelle 4-2 genannten Selektionskriterien.

Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienselektion (RCT mit Tisagenlecleucel)

Einschlusskriterien	
Patientenpopulation	Kinder und junge Erwachsene mit rezidivierender oder refraktärer ALL gemäß zugelassenem Anwendungsgebiet
Intervention	Tisagenlecleucel, einmalige Infusion, gemäß Zulassung.
Vergleichstherapie	Keine Einschränkung.
Endpunkte	<u>Mortalität:</u> Gesamtüberleben <u>Morbidität:</u> Ereignisfreies Überleben Krankheitsfreies Überleben Progressionsfreies Überleben Ansprechrare Minimale Resterkrankung Remissionsdauer Rezidivrate Häufigkeit und Zeitpunkt von Stammzelltransplantationen Unerwünschte Ereignisse <u>Gesundheitsbezogene Lebensqualität:</u> Erkrankungsspezifische oder allgemeine validierte Erhebungsinstrumente
Studientyp	Randomisierte kontrollierte Studie.
Studiendauer	Geeignet zur Beurteilung der Wirksamkeit.
Dokumentationstyp	Studienbericht. Volltextpublikation.
Ausschlusskriterien	
Patientenpopulation	Patienten, die nicht dem zugelassenen Anwendungsgebiet von Tisagenlecleucel entsprechen.
Intervention	Andere Interventionen als Tisagenlecleucel. Anwendung in anderer als der zugelassenen Dosierung.
Vergleichstherapie	Keine Ausschlusskriterien diesbezüglich
Endpunkte	Studien ohne Ergebnisse zu mindestens einem der genannten relevanten Endpunkte.
Studientyp	Dosisfindungsstudien. Nicht-interventionelle Studien.

Einschlusskriterien	
Studiendauer	Kurzzeitstudien zur Dosisfindung
Dokumentationstyp	Anderer Dokumententypen als Studienbericht und Volltextpublikation (z. B. Konferenzabstracts, Editorials, Notes, Letters to the editor).

Für den Vergleich der Wirksamkeit von Tisagenlecleucel mit bisher verfügbaren Therapieoptionen erfolgten weitere Recherchen nach folgenden Kriterien:

Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienselektion (Suche nach weiteren Studien mit Tisagenlecleucel bzw. mit bisherigen Therapieoptionen)

Einschlusskriterien	
Patientenpopulation	Kinder und junge Erwachsene mit rezidivierender oder refraktärer ALL gemäß zugelassenem Anwendungsgebiet (Anteil der relevanten Patientenpopulation an der Studienpopulation mind. 80 %).
Intervention	Tisagenlecleucel, einmalige Infusion, gemäß Zulassung. Bisher verfügbare Therapieoptionen (z. B. Stammzelltransplantation, Chemotherapie); Therapien müssen in der Praxis in der Behandlung der B-Zell-ALL eingesetzt werden.
Vergleichstherapie	Keine Einschränkung.
Endpunkte	<u>Mortalität:</u> Gesamtüberleben <u>Morbidität:</u> Ereignisfreies Überleben Krankheitsfreies Überleben Progressionsfreies Überleben Ansprechrate Minimale Resterkrankung Remissionsdauer Rezidivrate Häufigkeit und Zeitpunkt von Stammzelltransplantationen Unerwünschte Ereignisse <u>Gesundheitsbezogene Lebensqualität:</u> Erkrankungsspezifische oder allgemeine validierte Erhebungsinstrumente
Studientyp	Randomisierte kontrollierte Studien (mind. 10 Patienten pro Arm). Kontrollierte klinische Studien (mind. 10 Patienten pro Arm). Unkontrollierte, einarmige klinische Studien (mind. 20 Patienten). Alle Studien, die Teil des historischen Vergleichs waren, der der EMA im Zulassungsverfahren vorgelegt wurde.
Studiendauer	Follow-up-Dauer muss zur vergleichenden Beurteilung der Wirksamkeit geeignet sein (nur Studien mit ähnlicher Beobachtungsdauer gehen in den Vergleich ein).

Einschlusskriterien	
	Die Rekrutierung soll nicht vor dem Jahr 2000 erfolgt sein, um sicherzustellen, dass die Behandlung und angewendete Verfahren möglichst ähnlich den aktuellen Gegebenheiten sind.
Dokumentationstyp	Studienbericht. Volltextpublikation.
Ausschlusskriterien	
Patientenpopulation	Patienten, die nicht dem zugelassenen Anwendungsgebiet von Tisagenlecleucel entsprechen.
Intervention	Interventionen, die in der Praxis nicht im relevanten Anwendungsgebiet eingesetzt werden.
Vergleichstherapie	Keine Ausschlusskriterien diesbezüglich.
Endpunkte	Studien ohne Ergebnisse zu mindestens einem der genannten relevanten Endpunkte.
Studientyp	Dosisfindungsstudien. Nicht-interventionelle Studien. Fallberichte. (mit Ausnahme der Studien des der EMA vorgelegten historischen Vergleichs),
Studiendauer	Kurzzeitstudien zur Dosisfindung; zum Vergleich ungeeignete Beobachtungsdauer, Beobachtungsdauer.
Dokumentationstyp	Andere Dokumententypen als Studienbericht und Volltextpublikation (z. B. Konferenzabstracts, Editorials, Notes, Letters to the editor).

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 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.

Suche nach RCT

Um relevante Studien zu identifizieren, wurden die Datenbanken EMBASE, Medline und Cochrane Central Register of Clinical Trials durchsucht. Die Publikationssprache wurde nicht eingeschränkt. Eine zeitliche Restriktion wurde nicht vorgenommen. Die zeitlichen Angaben beziehen sich auf den maximal verfügbaren Zeitraum (Medline ab 1946, EMBASE ab 1974). Das Cochrane Register of Clinical Trials wurde bis einschließlich Juli 2018 vollständig durchsucht. Die Suchstrategien sind in Anhang 4-A dokumentiert.

Suche nach Studien für den Vergleich mit historischen Kontrollen

Im Zulassungsverfahren wurde den zuständigen Behörden ein Vergleich der Wirksamkeit von Tisagenlecleucel mit historischen Kontrollen vorgelegt. Die Ergebnisse des Vergleichs werden

im vorliegenden Dossier dargestellt. Die Recherche erfolgte systematisch, jedoch nicht umfassend (50, 51). Um die Vollständigkeit des Studienpools sicherzustellen, erfolgten für das Dossier zusätzliche Recherchen. Um relevante Studien zu identifizieren, wurden hierzu die Datenbanken EMBASE, Medline und Cochrane Central Register of Clinical Trials durchsucht. Die Publikationssprache wurde auf englisch- und deutschsprachige Veröffentlichungen eingeschränkt. Die Suchstrategien sind in Anhang 4-A dokumentiert.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

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

Eine Suche in Studienregistern 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 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 [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (<http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>) sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO: <http://apps.who.int/trialsearch/>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern anderer pharmazeutischer Unternehmen ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

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

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern 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.

Suche nach RCT

In den öffentlichen Studienregistern ClinicalTrials (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR; www.clinicaltrialsregister.eu), Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (www.pharmnet-bund.de) sowie über das Internationale Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP; www.who.int/ictrp) wurde nach klinischen Studien mit Tisagenlecleucel analog zur bibliografischen Recherche gesucht. Bei den Recherchen wurden keine generellen Einschränkungen vorgenommen. Die durchgeführten Suchstrategien entsprechen den obigen Vorgaben und sind in Anhang 4-B dokumentiert.

Suche nach Studien für den Vergleich mit historischen Kontrollen

Im Zulassungsverfahren wurde den zuständigen Behörden ein Vergleich der Wirksamkeit von Tisagenlecleucel mit historischen Kontrollen vorgelegt. Die Ergebnisse des Vergleichs werden im vorliegenden Dossier dargestellt. Die Recherche erfolgte systematisch, jedoch nicht umfassend (50, 51). Um die Vollständigkeit des Studienpools sicherzustellen, erfolgten für das Dossier zusätzliche Recherchen. In den öffentlichen Studienregistern ClinicalTrials (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR; www.clinicaltrialsregister.eu), Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (www.pharmnet-bund.de) sowie über das Internationale Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP; www.who.int/ictrp) wurde hierfür nach klinischen Studien mit Tisagenlecleucel analog zur bibliografischen Recherche gesucht. Bei den Recherchen wurden keine generellen Einschränkungen vorgenommen. Die durchgeführten Suchstrategien entsprechen den obigen Vorgaben und sind in Anhang 4-B dokumentiert.

4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

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

Die über die Recherche in Literaturdatenbanken und Registern identifizierten Studien wurden anhand ihres Titels bzw. ihres Abstracts von zwei Reviewern unabhängig voneinander nach den in Abschnitt 4.2.2 beschriebenen Kriterien beurteilt. Publikationen, die beide Reviewer als potenziell relevant erachteten, wurden anhand ihres Volltextes geprüft und bei Relevanz in das Dossier zur Nutzenbewertung eingeschlossen. Publikationen, die nur ein Reviewer als potenziell relevant eingestuft hatte, wurden von beiden Reviewern nochmals gesichtet und anschließend nach Diskussion und Volltextprüfung final bewertet.

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.

Bei den eingeschlossenen Studien handelt es sich um einarmige Studien, deren Ergebnisse potenziell als hoch verzerrt angesehen werden. Eine Diskussion einzelner Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene erfolgte beschreibend. Eine weitere Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene sowie auf Endpunktebene erfolgte nicht.

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)⁵. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-⁶ bzw. STROBE-Statements⁷ 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 Bewertung der Methodik der eingeschlossenen Studien erfolgte auf Basis der in Anhang 4-E dargestellten Bewertungsbögen. Informationen wurden jeweils dem Studienprotokoll und dessen Amendments bzw. dem Studienbericht und den relevanten Publikationen der eingeschlossenen Studien entnommen.

⁵ Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c332.

⁶ 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.

⁷ 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.

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.

Patientencharakteristika

Folgende Patientencharakteristika werden im Dossier dargestellt (sofern in der jeweiligen Studie verfügbar):

- Alter
- Geschlecht
- Rasse
- Ethnie
- Körpergewicht
- Karnofsky-Index
- Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease, MRD)
- Blastenzahl
- ZNS-Status
- Extramedulläre Manifestationen
- Diagnose
- Alter bei Erstdiagnose
- Stammzelltransplantation
- Krankheitsstatus
- Anzahl vorheriger Therapielinien
- Zeit von Diagnose bis zum ersten Rezidiv
- Zeit seit jüngstem Rezidiv bis zur Tisagenlecleucel-Infusion

Für Studien, die in den Vergleich mit historischen Kontrollen eingehen, werden diese Charakteristika dargestellt, soweit diese Informationen verfügbar sind.

Endpunkte

Als Zielgröße zur Beschreibung des Ausmaßes des Zusatznutzens werden patientenrelevante Endpunkte zur Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Verträglichkeit dargestellt. Die im Folgenden näher beschriebenen Endpunkte wurden als unmittelbar patientenrelevant eingestuft und werden für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

Mortalität

- Gesamtüberleben

Morbidität

- Ansprechrate
- Minimale Resterkrankung
- Remissionsdauer
- Ereignisfreies Überleben

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- EQ-5D Visual Analog Scale (VAS)
- PedsQL

Verträglichkeit

- Unerwünschte Ereignisse
 - UE aller Grade
 - UE der CTCAE-Grade 3 und 4
 - SUE
 - UE von besonderem Interesse
 - Zytokinfreisetzungssyndrom
 - Fiebrige Neutropenie
 - Hämatopoetische Zytopenie (länger als bis Tag 28 nach Infusion andauernd)
 - Infektionen
 - Neurologische Ereignisse
 - Tumorlysesyndrom

Mortalität

Bei der Mortalität handelt es sich um einen auf Basis des SGB V in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses definierten patientenrelevanten Endpunkt. Im vorliegenden Dossier wird das *Gesamtüberleben* berichtet. Es ist definiert als die Zeitspanne vom

Studienbeginn bis zum Tod des Patienten, ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache. Das *Gesamtüberleben* gilt in der Onkologie unbestritten als patientenrelevanter Endpunkt (52). Auch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beschreibt in seinem Rapid Report das *Gesamtüberleben* als Therapieziel in der Onkologie (53). Aufgrund der unbeeinflussbaren Definition des Ereignisses wird das *Gesamtüberleben* als der zuverlässigste Endpunkt in der Onkologie beschrieben.

Morbidität

Gemäß IQWiG-Methodenpapier (22) ist patientenrelevant, was das Gefühl, die Wahrnehmung von Funktionen und Aktivitäten oder das Überleben des Patienten betrifft. Im Speziellen zählt die Morbidität zu den patientenrelevanten Zielgrößen.

Im Vorbericht zur Bewertung der alloSZT bei aggressivem B-NHL und T-NHL stellt das IQWiG aufgrund des kurativen Ansatzes der Therapie fest, dass „für Patientinnen und Patienten mit der vorliegenden Erkrankung [...] davon auszugehen (ist), dass ein Rezidiv oder Progress eine infauste Prognose bedeutet und dieser Befund unmittelbar als ‚diagnostischer Schock‘ erlebt wird.“⁸ Die damit verbundenen Endpunkte (Ansprechrate, Remissionsdauer, Ereignisfreies Überleben) werden daher als patientenrelevant betrachtet (18). Auch der G-BA hat im Nutzenbewertungsverfahren nach §35a SGB V von Pertuzumab zur neoadjuvanten Behandlung des Brustkreb festgesetzt, dass „Rezidive [...] als Endpunkt für das Versagen des primären Therapieansatzes und damit des Versuchs der Heilung der Erkrankung in der bewertungsgegenständlichen Indikation patientenrelevant (sind).“⁹ Da auch die Therapie der pedALL mit kurativer Intention erfolgt, werden die genannten progressions- bzw. rezidivbezogenen Endpunkte auch für das vorliegende Verfahren als patientenrelevant eingestuft. Klinische Daten unterstützen diese Einstufung, wie im weiteren bei der Beschreibung der Endpunkte ausgeführt wird.

Ansprechrate und Remissionsdauer

Der primäre Endpunkt der Studien **ELIANA** und **ENSIGN** war die Gesamtansprechrate (Overall Response Rate, ORR) nach IRC-Bewertung. Die Gesamtansprechrate war definiert als die Häufigkeit des Erreichens einer CR oder CRi innerhalb von drei Monaten nach Infusion mit Tisagenlecleucel. Das Erreichen einer CR oder CRi wurde nur gewertet, wenn über mindestens 28 Tage kein Rezidiv auftrat. Neben der ORR nach IRC-Bewertung werden das beste

⁸ vgl. IQWiG: Vorbericht N17-02. Allogene Stammzelltransplantation bei aggressivem B-NHL und T-NHL“ vom 13.06.2017: „Bei der allo-SZT handelt es sich unabhängig von der Therapielinie, in der sie angewendet wird, um eine Behandlung mit kurativer Intention. Für Patientinnen und Patienten mit den vorliegenden Erkrankungen ist davon auszugehen, dass ein Rezidiv oder Progress nach einer allo-SZT eine infauste Prognose bedeutet und dieser Befund unmittelbar als ‚diagnostischer Schock‘ erlebt wird. Daher werden die Operationalisierungen ereignisfreies Überleben (EFS), krankheitsfreies Überleben (DFS) und progressionsfreies Überleben (PFS) als patientenrelevant betrachtet, sofern sie den sicheren Nachweis für ein Rezidiv bedeuten. Die direkte Patientenrelevanz dieser Endpunkte wird anhand der konkreten Operationalisierung in den jeweiligen Studien überprüft.“

⁹ Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pertuzumab. Abrufbar unter: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/65/>. Abgerufen am: 29. Juli 2018.

Gesamtansprechen (BOR) berichtet, das innerhalb von drei Monaten (**ELIANA**) bzw. sechs Monaten (**ENSIGN**) erreicht wurde. Außerdem werden die mediane Remissionsdauer und der Kaplan-Meier-Schätzer (KM) der Patienten, die noch in Remission sind, berichtet. Die Remissionsdauer war definiert als die Zeit vom Erreichen der Komplettremission (CR und CRi) bis zum Rezidiv oder ALL-bedingtem Tod (Definition siehe Tabelle 4-4). Für die Studie **PEDICAR** erfolgte die Bewertung des Therapieansprechens nach lokaler Praxis, durch den behandelnden Arzt. Berichtet werden analog zu den Studien **ELIANA** und **ENSIGN** die Gesamtansprechrates, das beste Gesamtansprechen und die Remissionsdauer. Für die Komparatorstudien im historischen Vergleich wird die Gesamtansprechrates (ORR), definiert als die Häufigkeit des Erreichens einer CR oder CRi, berichtet. Dargestellt werden die absolute Anzahl der Patienten und der Anteil in Prozent zurr ORR sowie die mediane Remissionsdauer.

Die Dauer der ersten Komplettremission gilt als prognostischer Faktor für das langfristige Überleben (19). Der Endpunkt der Ansprechrates bzw. der Remissionsdauer wird damit als patientenrelevant erachtet.

Tabelle 4-4: Definition der Kategorien des Therapieansprechens (Studien **ELIANA** und **ENSIGN**)

Kategorie	Definition
Komplettremission (CR)	Alle folgenden Kriterien müssen zutreffen: <5 % Blasten im Knochenmark Neutrophile $>1,0 \times 10^9/l$ Thrombozyten $>100 \times 10^9/l$ Zirkulierende Blasten <1 % Keine klinisch feststellbaren extramedullären Manifestationen (bei körperlicher Untersuchung und Untersuchung auf ZNS-Symptome) Wenn zusätzliche Untersuchungen auf extramedulläre Manifestationen erfolgen, müssen diese eine Remission aufweisen. Innerhalb von sieben Tagen vor der Bewertung darf keine Transfusion von Thrombozyten oder Neutrophilen erfolgt sein.
CR mit unvollständiger Erholung im Blutbild (CRi)	Wie CR, abgesehen von der Zahl der Thrombozyten, der Neutrophilen und der Notwendigkeit einer Transfusion innerhalb von sieben Tagen vor Bewertung.
Kein Ansprechen	Weder die Kriterien für CR/CRi noch die für ein Rezidiv sind erfüllt.
Rezidiv	Gültig für Patienten mit CR/CRi: Erneutes Auftreten von ≥ 1 % Blasten im Blut Erneutes Auftreten von ≥ 5 % Blasten im Knochenmark (Erneutes) Auftreten von extramedullären Manifestationen nach CR/CRi
Unbekannt	Bei fehlender, unvollständiger, unklarer oder nicht innerhalb des geplanten Zeitfensters erfolgter Bewertung des Therapieansprechens bzw. Ausgangsbewertung. Falls es Anzeichen für ein Rezidiv gibt, wird das Gesamtansprechen als „rezidiert“ gewertet.
Zur Studie PEDICAR konnten weder dem Studienprotokoll noch dem Studienbericht genauere Angaben zur Definition der Kategorien des Therapieansprechens entnommen werden.	

Minimale Resterkrankung (Minimal residual disease, MRD)

Bei Patienten mit CR oder CRi wurde zusätzlich der MRD-Status ausgewertet. Folgende MRD-Kategorien waren in den drei Zulassungsstudien definiert:

- MRD negativ: <0,01 % Blasten
- MRD 0,01 bis <5 % Blasten
- MRD ≥ 5 % Blasten
- MRD nicht verfügbar

Dargestellt werden die absolute Anzahl der Patienten sowie der Anteil in Prozent. Zusätzlich wird für den Anteil der MRD-negativen Patienten das 95%- bzw. 98,8 %-KI angegeben.

In zahlreichen unabhängigen Studien konnte die minimale Resterkrankung als hochsignifikanter Parameter für die Prognose von Patienten mit einer B-Zell-ALL verifiziert werden (20, 21). Die klinische Relevanz eines MRD-negativ-Status zu jedem Zeitpunkt während und nach einer Behandlung als Therapieziel konnte damit untermauert werden. Eine nicht nachweisbare MRD (MRD negativ) geht mit einer maximal günstigen Prognose für den Patienten einher.

Wie die Studie AIEOP-BFM ALL 2000 eindrucksvoll zeigte, lag bei pädiatrischen Patienten mit einer MRD-negativen B-ALL zum Ende der Induktionstherapie die kumulative Inzidenz von Rezidiven nach fünf Jahren bei lediglich 6% (21). Im Vergleich dazu lag sie bei Patienten mit einem MRD-positiven Befund nach der Induktion zwischen 21 und 35 % (21). In einer weiteren Studie lag die Zehnjahres-Überlebenswahrscheinlichkeit für pädiatrische Patienten mit MRD-negativem Status bei 77 %. Lag eine minimale Resterkrankung vor, so sank die Überlebenswahrscheinlichkeit auf 32 % (20). Der Endpunkt Minimale Resterkrankung ist daher patientenrelevant.

Ereignisfreies Überleben

Das Ereignisfreie Überleben war in den drei Zulassungsstudien definiert als die Zeit von der Tisagenlecleucel-Infusion bis zum Rezidiv, bis zum Tod jedweder Ursache nach Remission oder bis zum Therapieversagen. Ein Therapieversagen war definiert als fehlendes Therapieansprechen in der Studie und Ende der Studienteilnahme aufgrund von Tod, UE, mangelnder Wirksamkeit oder Einleitung einer neuen Antikrebstherapie. Patienten, die eine Stammzelltransplantation erhielten, wurden zum Zeitpunkt der Transplantation zensiert. Angegeben wird der Kaplan-Meier-Schätzer (KM) für das Ereignisfreie Überleben sowie die mediane ereignisfreie Überlebenszeit in Monaten. Die Wahrscheinlichkeit des ereignisfreien Überlebens wird gemäß S1-Leitlinie als prognostischer Faktor eingestuft (29). Der Endpunkt Ereignisfreies Überleben wird daher als patientenrelevant eingestuft.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die Erfassung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität spiegelt direkt die Auswirkungen der Erkrankung bzw. deren Linderung auf das Befinden des Patienten und seinen Alltag wider, sie ist damit unmittelbar patientenrelevant. Die Gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie **ELIANA** bei Kindern ab einem Alter von acht Jahren erhoben. In den Studien **ENSIGN** und **PEDICAR** wurde die Gesundheitsbezogene Lebensqualität nicht erhoben.

Der EQ-5D ist ein krankheitsübergreifender validierter Fragebogen zur präferenzbasierten Erfassung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität (54). Der EQ-5D besteht aus zwei Teilen, dem EQ-5D Descriptive System und der EQ-5D Visual Analogue Scale (VAS). Für die Nutzenbewertung ist die VAS relevant und wird im Dossier dargestellt. In der VAS schätzen die Patienten ihren momentanen Gesundheitszustand zwischen 0 (schlechtestmöglicher momentaner Gesundheitszustand) und 100 (bestmöglicher momentaner Gesundheitszustand) ein. Die VAS erlaubt eine allgemeine Bewertung des momentanen Gesundheitszustands. Der EQ-5D ist für die Anwendung ab einem Alter von zwölf Jahren ausgelegt. Für Kinder im Alter

von acht bis zwölf Jahren wurde in der Studie **ELIANA** eine kindergerechte Version (EQ5DY) eingesetzt, die für Kinder ab acht Jahren ausgelegt ist (55). Als relevante klinische Veränderung (Minimal Important Difference, MID) in der VAS des EQ-5D wurden für Krebserkrankungen Werte von 8 bis 12 mm (bei Ermittlung basierend auf dem ECOG-Status als Referenz) bzw. 7 bis 10 mm (bei Ermittlung auf Basis des FACT-G-Fragebogens als Referenz) ermittelt (56). Der ECOG-Status erfasst körperliche Einschränkungen, der FACT-G schließt auch psychosoziale und emotionale Komponenten mit ein und ist damit umfassender (57). Für das vorliegende Dossier wird daher als klinisch relevante Veränderung die MID herangezogen, die unter Bezug auf den FACT-G ermittelt wurde.

Dargestellt werden für den EQ-5D-VAS die mittleren Werte zu Studienbeginn sowie die mittleren Veränderungen mit den zugehörigen Standardabweichungen. Außerdem wird im Dossier der Anteil der Patienten dargestellt, die eine klinisch relevante Verbesserung erreicht hatten, wobei der untere und obere Wert der MID-Spanne, also MID 7 mm bzw. MID 10 mm, zur Anwendung kommt.

Der PedsQL (Version 4.0) ist ein validiertes Instrument zur Erfassung der Lebensqualität bei Kindern und Jugendlichen (42, 58). Er besteht aus vier multidimensionalen Skalen (physische Funktion, emotionale Funktion, soziale Funktion, schulische Funktion) und drei Summenwerten (Gesamtwert, Total summary score; Summenwert zur physischen Gesundheit, Physical health summary score; Summenwert zur psychosozialen Gesundheit, Psychosocial summary score). Der Fragebogen liegt in einer Version zur Beantwortung durch die Kinder selbst und in einer Version zur Beantwortung durch die Eltern bzw. Erziehungsberechtigten vor. In der Studie **ELIANA** wurden nur die Patienten selbst befragt. Als klinische Relevanzschwelle wird in der Literatur eine MID von 4,4 für den Gesamtwert des Patientenfragebogen angegeben (42).

Dargestellt werden für den PedsQL die mittleren Werte zu Studienbeginn sowie die mittleren Veränderungen mit den zugehörigen Standardabweichungen der einzelnen Skalen und der Summenwerte. Außerdem wird im Dossier der Anteil der Patienten dargestellt, die eine klinisch relevante Verbesserung erreicht hatten (MID 4,4).

Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse)

Unerwünschte Ereignisse sind ein Aspekt der therapiebedingten Morbidität. Sie umfassen unter anderem vom Patienten direkt spürbare therapiebedingte Symptome und werden daher als patientenrelevant angesehen. Unerwünschte Ereignisse wurden auch vom IQWiG unter Bezugnahme auf § 35b SGB V als patientenrelevanter Endpunkt definiert (22). Gemäß IQWiG-Methodenpapier liegt dabei in der Nutzenbewertung das Augenmerk auf einer Auswahl unerwünschter Ereignisse, die sich aus bisherigen Erkenntnissen zum Arzneimittel ergeben (22). Im vorliegenden Dossier wird die Häufigkeit Unerwünschter Ereignisse in der Darstellung nach Schweregrad dieser Ereignisse unterschieden (Common Toxicity Grade) (für Studien zu Tisagenlecleucel sowie soweit verfügbar für die Komparatorstudien im historischen Vergleich). Weiter werden die Häufigkeit Schwerwiegender Unerwünschter Ereignisse und die Häufigkeit Unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse berichtet (für Studien zu

Tisagenlecleucel). Da Tisagenlecleucel nur einmalig angewendet wurde, sind Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch geführt haben für die Bewertung nicht relevant.

Auswertungspopulationen

Grundsätzlich erfolgt die Auswertung der Studien auf Basis des Full Analysis Set (Gesamtauswertungspopulation, FAS). Diese umfasst alle Patienten, die die Infusion mit Tisagenlecleucel erhalten hatten. Die Auswertung des Therapieansprechens erfolgte für den ersten Datenschnitt der Studie **ELIANA** (17. August 2016) auf Basis des Efficacy Analysis Set (Auswertungspopulation zur Wirksamkeitsanalyse, EAS); das sind alle Patienten des FAS, bei denen bereits mindestens drei Monate seit Infusion vergangen sind. Dies stellt auch für den frühen Datenschnitt eine ausreichende Beobachtungszeit und damit eine valide Bewertung des Therapieansprechens sicher. Auswertungen zu unerwünschten Ereignissen erfolgten auf Basis des Safety Set, das in den berichteten Studien mit dem FAS identisch ist.

Vergleich mit historischen Kontrollen

Im Zulassungsverfahren wurde den zuständigen Behörden ein Vergleich der Wirksamkeit von Tisagenlecleucel mit historischen Kontrollen vorgelegt. Die Ergebnisse des Vergleichs werden im vorliegenden Dossier dargestellt. Die Methodik ist dem entsprechenden Bericht zu entnehmen (51).

Die Ergebnisse des Vergleichs aus dem Zulassungsverfahren werden im Dossier durch weitere zusätzlich durchgeführte Analysen zu Unerwünschten Ereignissen ergänzt. Das relative Risiko und dessen 95%-Konfidenzintervall wurden sodann mit Hilfe eines log-binomial-Modells ermittelt. Für den historischen Vergleich (d. h. die Ermittlung des relativen Risikos) der binären Endpunkte wurde ein SAS-Programm der folgenden Form genutzt:

```
proc genmod data=datasetname descending;

    class treat (ref="ZVT");

    model m_a/n_a = treat / dist=bin link=log;

    estimate 'V vs. BC' treat 1 -1 / exp e;

    ods table Estimates=bin_RR ConvergenceStatus=conv_RR;

run;
```

Hier bezeichnen `m_a` und `n_a` die Anzahl der Ereignisse in der jeweiligen Behandlungsgruppe und `treat` die Behandlungsgruppe (Tisagenlecleucel vs. Komparator). Die statistischen Analysen wurden mit SAS (Version 9.4, SAS Institute Inc., Cary, NC) und R version 3.3.3 (R Core Team (2017)) durchgeführt.

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 Effekten¹⁰ erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt 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 verwendet¹¹ 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 des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität¹² erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, 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).

¹⁰ DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986;7(3):177-188.

¹¹ 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.

¹² 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 liegen mehrere Studien zu Tisagenlecleucel im hier relevanten Anwendungsgebiet vor. Eine Meta-Analyse war mit Einschränkungen möglich. So konnten die Studien **ELIANA** und **ENSIGN** gepoolt ausgewertet werden. Die gemeinsame Auswertung beider Studien erfolgte auf Basis der Rohdatensätze auf Basis patientenindividueller Daten. Die Studie **PEDICAR** weicht in ihren Einschlusskriterien und damit hinsichtlich ihrer Patientenpopulation von den Studien **ELIANA** und **ENSIGN** ab, weswegen eine zusammengefasste Auswertung nicht sinnvoll ist (siehe Abschnitt 4.3.2.3.2.1).

Für den Vergleich mit historischen Kontrollen lagen mehrere Studien zur Chemotherapie mit Clofarabin, Etoposid und Cyclophosphamid vor (Hijiya et al, 2011 (15); Locatelli et al, 2009 (14); Miano et al, 2012 (13)). Diese drei Studien waren hinsichtlich ihrer Patientenpopulation für eine gepoolte Auswertung geeignet (siehe Abschnitt 4.3.2.3.2.1). Für den Vergleich mit den gepoolten Daten der Studien **ELIANA** und **ENSIGN** wurden die Ergebnisse dieser Studien daher ebenfalls gepoolt. Dafür wurden die beobachteten Ereignisse und Patientenzahlen aufaddiert. Außerdem lagen für Blinatumomab zwei Studien vor (eine Phase-I/II-Studie und ein Expanded-Access-Programm). Da nicht auszuschließen war, ob Patienten ggf. auch in beide Studien eingeschlossen wurden, konnten diese beiden Studien nicht gepoolt ausgewertet werden.

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.

Das Therapieansprechen erfolgte in den Studien **ELIANA** und **ENSIGN** durch ein unabhängiges Bewertungskomitee. Zusätzlich erfolgte die Bewertung auch lokal. Die Auswertung der Endpunkte, in die die Bewertung zum Therapieansprechen einfließt, erfolgte daher als Sensitivitätsanalyse auch gemäß der lokalen Bewertung (siehe Studienbericht). Ergebnisse dieser Analysen gehen nicht in die Nutzenbewertung ein.

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.

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

Nicht zutreffend.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen

Komparator) stellen dabei keine valide Analyseverfahren dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich¹³. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als „Mixed-Treatment-Comparison(MTC)-Meta-Analysen“¹⁴, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“¹⁵ oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“¹⁶, sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz 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 ist¹⁷.

Da das Ergebnis eines indirekten Vergleichs maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen kann, ist die Wahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren zu begründen. Dies gilt insbesondere dann, wenn eine Beschränkung auf ein oder mehrere Brückenkomparatoren vorgenommen wird, obwohl Daten zu anderen Therapieoptionen, die ebenfalls als Brückenkomparatoren in Frage kommen, vorliegen. Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen¹⁸.

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

- *Benennung des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren und Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayesianischen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*

¹³ Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R et al. Indirect comparisons of competing interventions. *Health Technol Assess* 2005; 9(26): 1-148.

¹⁴ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

¹⁵ Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. *BMJ* 2005; 331(7521): 897-900.

¹⁶ Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. *Stat Methods Med Res* 2008;17(3): 279-301.

¹⁷ B. Schöttker, D. Lüthmann, D. Boukhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. *Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*

¹⁸ 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.

- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenz zwischen den Ergebnissen direkter und indirekter Vergleiche.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms 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.

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)

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 und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
Keine					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-5 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 Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Es wurden keine RCT durchgeführt (Stand: 12. September 2018).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-5 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-6: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Keine	

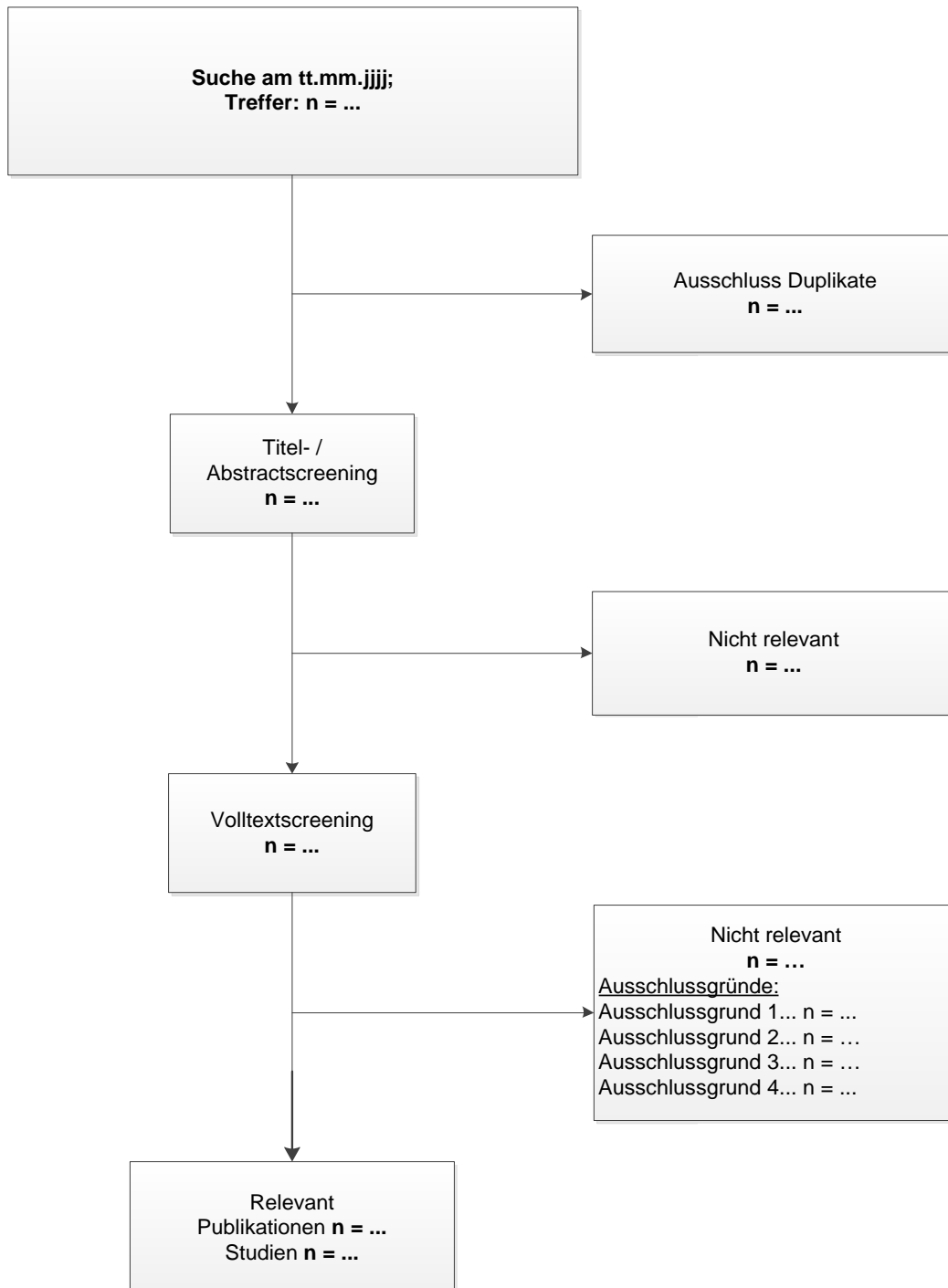
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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.



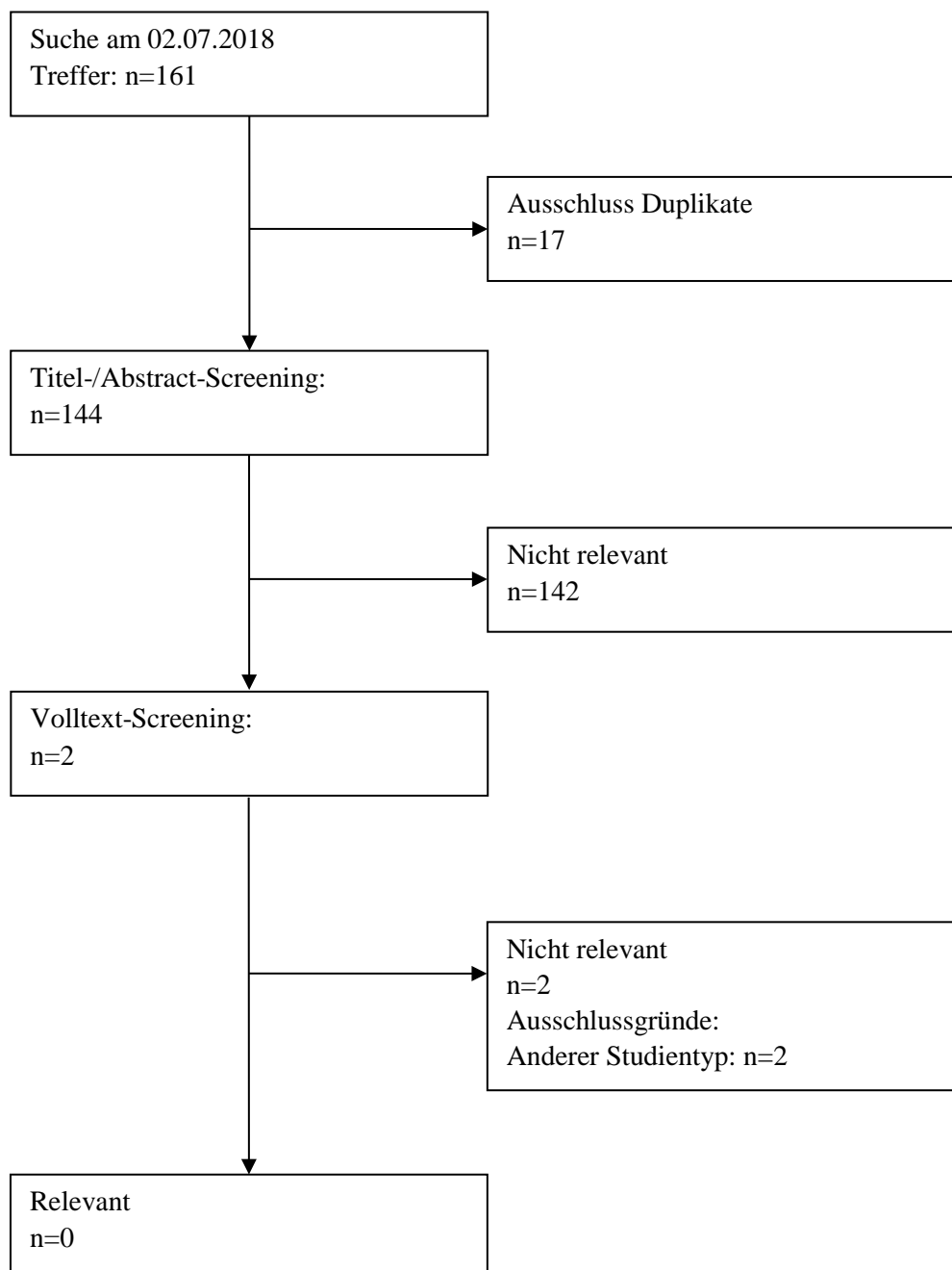


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister 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 4-5) 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 4-7: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
Keine				
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-7 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 Studienregisterrecherche erfolgte am 2. Juli 2018.

4.3.1.1.4 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 und 4.3.1.1.3) 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 der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 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 4-8: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
placebokontrolliert						
Keine						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
Keine						
<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 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (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>						

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. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
Nicht zutreffend						

Tabelle 4-10: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Gruppe 1>	<Gruppe 2>	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
Nicht zutreffend			

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

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre)	Geschlecht w/m (%)	<i>ggf. weitere Spalten mit Populationscharakteristika z. B. Dauer der Erkrankung, Schweregrad, weitere Basisdaten projektabhängig</i>
Nicht zutreffend				

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. 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.

Nicht zutreffend.

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			
Nicht zutreffend							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT

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
- 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

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

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.

Tabelle 4-14: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend	

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

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

Tabelle 4-15: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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 4-16: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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.

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 2: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Nicht zutreffend.

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

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die tabellarische Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die tabellarische Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen (einschließlich der Interaktionsterme). Stellen Sie dabei die Ergebnisse in den Subgruppen zunächst für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Diese Anforderung gilt sowohl für Subgruppenanalysen auf Basis individueller Patientendaten als auch für solche auf Basis aggregierter Daten. 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. Kennzeichnen Sie in einzelnen Studien a priori geplante Subgruppenanalysen.

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.

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in Abschnitt 4.3.1.3 präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien zusammen.

Nicht zutreffend.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

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

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

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 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*
- *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 herangezogen wurden, und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial. 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 4-17: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

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

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 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 4-18: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

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

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

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 4-19: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend	

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

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

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

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

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

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei

an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: 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 Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

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 4.3.1.3.2.

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

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

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 4-23: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend	

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

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

Tabelle 4-24: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

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 4.3.1.3.2.**

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 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
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Tabelle 4-25: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
CCTL019B2202 (ELIANA)	Ja	Ja	Laufend	Mediane Follow-up-Zeit zum aktuellsten Datenschnitt : 24 Monate	Tisagenlecleucel
CCTL019B2205J (ENSIGN)	Ja	Ja	Laufend	Mediane Follow-up-Zeit zum aktuellsten Datenschnitt: 20 Monate	Tisagenlecleucel
CCTL019B2101J (PEDICAR)	Ja	Nein	Laufend	Mediane Follow-up-Zeit zum aktuellsten Datenschnitt: 32 Monate	Tisagenlecleucel
CCTL019B2001X	Nein	Ja	Laufend	Bis Zulassung	Tisagenlecleucel

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-5 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 Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Tabelle gibt den Stand zum 1. Juli 2018 wieder.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-5 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-26: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
CCTL019B2001X	Bridging-Studie, um Patienten zwischen Ende der Zulassungsstudien und der Zulassung behandeln zu können; keine Ergebnisse vorhanden.

4.3.2.3.1.2 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.

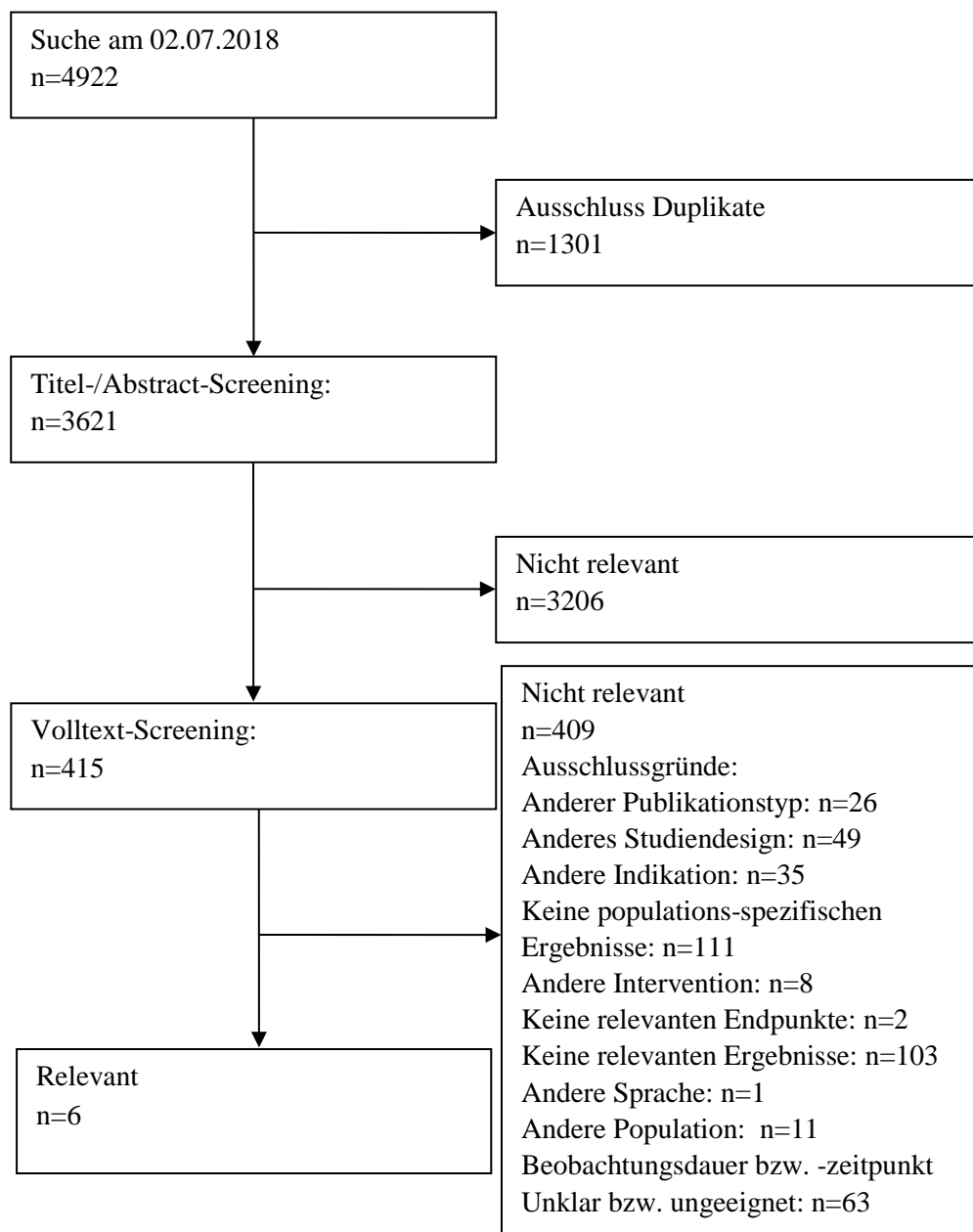


Abbildung 3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen

4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister 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 4-5) 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 4-27: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel und mit bisherigen Therapieoptionen

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
Studien zu Tisagenlecleucel				
B2202 (ELIANA)	Clinicaltrials.gov (59) ICTRP (60) PharmNet.bund (61)	Ja	Ja (45)	Laufend
B2205J (ENSIGN)	Clinicaltrials.gov (62) ICTRP (63, 64)	Ja	Nein	Laufend
Studien zu bisherigen Therapieoptionen für einen Vergleich mit historischen Kontrollen				
Von Stackelberg 2016	Clinicaltrials.gov (65) EU-CTR (66) ICTRP (67)	Nein	Ja	Abgeschlossen
Hijiya 2011	Clinicaltrials.gov (68) EU-CTR (69)	Nein	Ja	Abgeschlossen
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-7 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 Tabelle gibt den Stand zum 2. Juli 2018 wieder.

4.3.2.3.1.4 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 und 4.3.1.1.3) 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 der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 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 4-28: Studienpool – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bzw. mit bisherigen Therapieoptionen

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
Studien mit Tisagenlecleucel						
B2202 ELIANA	Ja	Ja	Nein	Ja (6, 7)	Ja (59-61, 70)	Ja (45)
B2205J ENSIGN	Ja	Ja	Nein	Ja (8)	Ja (62-64, 71)	Nein
B2101J PEDICAR	Ja	Nein	Ja	Ja (9, 10)	Ja (72, 73)	Nein
Studien mit bisherigen Therapieoptionen für einen Vergleich mit historischen Kontrollen						
<i>Blinatumomab</i>						
Von Stackelberg 2016	Nein	Nein	Ja	Nein	Ja (65-67)	Ja (11)
Locatelli 2017	Nein	Nein	Ja	Nein	Ja (74)	Ja (12)
<i>CEC</i>						
Miano 2012	Nein	Nein	Ja	Nein	Nein	Ja (13)
Locatelli 2009	Nein	Nein	Ja	Nein	Nein	Ja (14)
Hijiya 2011	Nein	Nein	Ja	Nein	Ja (68, 69)	Ja (15)
<i>Clofarabin-Monotherapie</i>						
Jeha 2006	Nein	Nein	Ja	Nein	Nein	Ja (16)
<i>Salvage-Therapie</i>						
Von Stackelberg 2011	Nein	Nein	Ja	Nein	Nein	Ja (17)
<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 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (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>						

Im Zulassungsverfahren wurde den zuständigen Behörden ein Vergleich der Wirksamkeit von Tisagenlecleucel mit historischen Kontrollen vorgelegt. Die Recherche erfolgte systematisch. Um die Vollständigkeit des Studienpools sicherzustellen, erfolgten für das Dossier zusätzliche Recherchen. Es wurden hierbei keine weiteren Studien identifiziert.

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.

4.3.2.3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Tabelle 4-29: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
B2202 ELIANA	Einarmig	Patienten mit B-Zell-ALL im Alter von 3 bis 21 Jahren, die primär- oder chemo-refraktär waren, ein Rezidiv nach allogener SZT zeigten oder für eine allogene SZT nicht geeignet waren.	Tisagenlecleucel N=79 (Datenschnitt 13. April 2018)	Mediane Follow-up-Zeit zum aktuellsten Datenschnitt: 24 Monate	Australien, Europa, Kanada, Japan, USA 4/2015 – laufend	Ansprechrate Minimale Resterkrankung Remissionsdauer Ereignisfreies Überleben Gesamtüberleben Gesundheitsbezogene Lebensqualität Unerwünschte Ereignisse
B2205J ENSIGN	Einarmig	Patienten mit B-Zell-ALL und lymphoblastischem Lymphom im Alter von 3 bis 21 Jahren, die primär- oder chemorefraktär waren, ein Rezidiv nach allogener SZT zeigten oder für eine allogene SZT nicht geeignet waren.	Tisagenlecleucel N=58 (Datenschnitt 6. Oktober 2017)	Mediane Follow-up-Zeit zum aktuellsten Datenschnitt: 19,6 Monate	USA 8/2014 – laufend	Ansprechrate Minimale Resterkrankung Remissionsdauer Ereignisfreies Überleben Gesamtüberleben Unerwünschte Ereignisse
B2101J PEDICAR	Einarmig	Patienten mit CD19 ⁺ -Leukämie oder Lymphom im Alter von 1 bis 24 Jahren (ausgewertet wurden	Tisagenlecleucel N=56 (Non-CNS3-ALL) (Datenschnitt 30. Januar 2017)	Mediane Follow-up-Zeit zum aktuellsten Datenschnitt: 32,3 Monate	USA 3/2012 – laufend	Ansprechrate Minimale Resterkrankung Remissionsdauer

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

Patienten mit Non-CNS3-ALL).	Ereignisfreies Überleben Gesamtüberleben Unerwünschte Ereignisse
------------------------------	--

Tabelle 4-30: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – Studien mit bisherigen Therapieoptionen

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
<i>Blinatumomab</i>						
Von Stackelberg 2016	Einarmig	Patienten mit B-Zell-ALL im Alter von 2 bis 17 Jahren (primärrefraktär, mit erstem Rezidiv nach Salvage-Induktion, mit zweitem oder späterem Rezidiv, oder Rezidiv nach allogener SZT).	Blinatumomab mit oder ohne SZT (N=70)	Auswertung zum Follow-up nach zwei Jahren	Europa, USA 01/2012 – 06/2014	Ansprechrate Unerwünschte Ereignisse Anteil der Patienten mit alloSZT Rezidivfreies Überleben Gesamtüberleben
Locatelli 2017	Einarmig	Expanded-Access-Programm für Patienten mit B-Zell-ALL im Alter von >28 Tagen bis <18 Jahren (refraktär, zweites oder späteres Rezidiv oder Rezidiv nach alloSZT)	Blinatumomab mit oder ohne SZT (N=40)	Keine Angabe	Europa, USA Laufend	Ansprechrate Unerwünschte Ereignisse Anteil der Patienten mit alloSZT Rezidivfreies Überleben Gesamtüberleben

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

CEC						
Miano 2012	Einarmig	Patienten mit ALL im Alter bis 20 Jahre (refraktär oder zum zweiten oder weiteren Mal rezidiert)	Clofarabin, Etoposid, Cyclophosphamid (CEC) mit oder ohne SZT (N=24 mit ALL)	Keine Angabe	Italien 08/2008 – 02/2010	Ansprechrates Gesamtüberleben Unerwünschte Ereignisse
Locatelli 2009	Einarmig	Patienten mit ALL (68 % B-Zell-ALL) im Alter bis 21 Jahre (refraktär oder mehrfach rezidiert)	Clofarabin, Etoposid, Cyclophosphamid mit oder ohne SZT (CEC) (N=25)	Keine Angabe	Italien 10/2006 – 08/2008	Ansprechrates Gesamtüberleben Unerwünschte Ereignisse
Hijya 2011	Einarmig	Patienten mit ALL (84% B-Zell-ALL) im Alter von 1 bis 21 Jahren (refraktär oder rezidiert; ≤3 Induktionsregime)	Clofarabin, Etoposid, Cyclophosphamid mit oder ohne SZT (CEC) (N=25)	Keine Angabe	Keine Angabe	Ansprechrates Remissionsdauer Ereignisfreies Überleben Gesamtüberleben Unerwünschte Ereignisse
Clofarabin-Monotherapie						
Jeha 2006	Einarmig	Patienten mit ALL (79 % B-Zell-ALL) im Alter bis 21 Jahren (mit zweitem oder späterem Rezidiv)	Clofarabin mit oder ohne SZT (N=61)	Keine Angabe	USA 06/2002 – keine Angabe	Ansprechrates Remissionsdauer Gesamtüberleben Unerwünschte Ereignisse
Salvage-Chemotherapie						
Von Stackelberg 2011	Retrospektive Datenanalyse	Patienten mit ALL im Alter bis <19 Jahren (mit erstem Rezidiv)	Gruppe mit kurativer Chemotherapie mit oder ohne SZT (N=51; für den Vergleich relevante Gruppe)	Keine Angabe	Deutschland 03/1990 – 06/1999	Ansprechrates Gesamtüberleben Unerwünschte Ereignisse

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

	Palliative Gruppe mit antineoplastischer Therapie ohne kurative Intention (N=23)
	Supportive Gruppe ohne antineoplastische Behandlung (N=19)

Tabelle 4-31: Charakterisierung der Interventionen – Weitere Untersuchungen

Studie	Intervention	Vergleichsgruppe	Vorbehandlung
Studien mit Tisagenlecleucel			
B2202 ELIANA	Tisagenlecleucel i.v., einmalig	Nicht zutreffend	Bridging-Chemotherapie während der Herstellungsphase und Chemotherapie zur Lymphozytendepletion vor Infusion
B2205J ENSIGN	Tisagenlecleucel i.v., einmalig	Nicht zutreffend	Bridging-Chemotherapie während der Herstellungsphase und Chemotherapie zur Lymphozytendepletion vor Infusion
B2101J PEDICAR	Tisagenlecleucel i.v., einmalig	Nicht zutreffend	Bridging-Chemotherapie während der Herstellungsphase und Chemotherapie zur Lymphozytendepletion vor Infusion
Studien mit bisherigen Therapieoptionen für einen Vergleich mit historischen Kontrollen			
<i>Blinatumomab</i>			
Von Stackelberg 2016	Blinatumomab mit oder ohne SZT	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
Locatelli 2017	Blinatumomab mit oder ohne SZT	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
<i>CEC</i>			
Miano 2012	CEC mit oder ohne SZT	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
Locatelli 2009	CEC mit oder ohne SZT	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
Hijiya 2011	CEC mit oder ohne SZT	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
<i>Clofarabin-Monotherapie</i>			
Jeha 2006	Clofarabin mit oder ohne SZT	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
<i>Slavage-Therapie</i>			
Von Stackelberg 2011	Verschiedene Salvage-Regime mit oder ohne SZT	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend

Tabelle 4-32: Charakterisierung der Studienpopulationen – Studie **ELIANA** mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tisagenlecleucel			
	Datenschnitt 17. August 2016	Datenschnitt 25. April 2017	Datenschnitt 31. Dezember 2017	Datenschnitt 13. April 2018
CCTL019B2202	N=62	N=75	N=79	N=79
Alter (Jahre)				
n	62	75	79	79

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

MW (SD)	12,2 (5,44)	12,0 (5,28)	12,0 (5,38)	12,0 (5,38)
Median (Min; Max)	12,0 (3; 23)	11,0 (3; 23)	11,0 (3; 24)	11,0 (3; 24)
Alterskategorien (Jahre) – n (%)				
<10	25 (40,3)	31 (41,3)	32 (40,5)	32 (40,5)
≥10 bis <18	25 (40,3)	31 (41,3)	33 (41,8)	33 (41,8)
≥18	12 (19,4)	13 (17,3)	14 (17,7)	14 (17,7)
Geschlecht – n (%)				
Weiblich	28 (45,2)	32 (42,7)	34 (43,0)	34 (43,0)
Männlich	34 (54,8)	43 (57,3)	45 (57,0)	45 (57,0)
Rasse – n (%)				
Weiß	45 (72,6)	58 (77,3)	58 (73,4)	58 (73,4)
Asiatisch	6 (9,7)	6 (8,0)	10 (12,7)	10 (12,7)
Sonstige	11 (17,7)	11 (14,7)	11 (13,9)	11 (13,9)
Ethnie – n (%)				
Hispano oder Latino	14 (22,6)	14 (18,7)	14 (17,7)	14 (17,7)
Sonstige	48 (77,4)	61 (81,3)	65 (82,3)	65 (82,3)
Zur Herstellung von CTL019 relevantes Körper-gewicht (kg)				
n	62	75	79	79
MW (SD)	43,6 (25,05)	42,4 (23,72)	41,92 (23,33)	41,92 (23,33)
Median (Min; Max)	37,8 (14,4; 137,0)	33,8 (14,4; 137,0)	35,1 (14,4; 137,0)	35,1 (14,4; 137,0)
Karnofsky-Index – n (%)				
100	20 (32,3)	26 (34,7)	30 (38,0)	30 (38,0)
90	21 (33,9)	23 (30,7)	23 (29,1)	23 (29,1)
80	11 (17,7)	13 (17,3)	13 (16,5)	13 (16,5)
70	5 (8,1)	8 (10,7)	8 (10,1)	8 (10,1)
<70	5 (8,1)	5 (6,7)	5 (6,3)	5 (6,3)
MRD im Knochenmark (%)				
n	58	70	74	74
MW (SD)	49,7 (32,90)	51,9 (31,47)	52,3 (30,84)	52,3 (30,84)
Median (Min; Max)	58,4 (0,2; 97,4)	62,7 (0,2; 97,4)	62,7 (0,2; 97,4)	62,7 (0,2; 97,4)
Morphologische Blastenzahl im Knochenmark (%)				
n	62	75	79	79
MW (SD)	59,7 (31,47)	63,0 (30,9)	63,5 (30,52)	63,5 (30,52)
Median (Min; Max)	73,2 (5,0; 98,5)	74,0 (5,0; 98,5)	74,0 (5,0; 98,5)	74,0 (5,0; 98,5)
Klassifizierung des ZNS-Status – n (%)				
ZNS-1	52 (83,9)	63 (84,0)	67 (84,8)	67 (84,8)
ZNS-2	9 (14,5)	10 (13,3)	10 (12,7)	10 (12,7)
ZNS-3	k. A.	1 (1,3)	1 (1,3)	1 (1,3)
Unbekannt	1 (1,6)	1 (1,3)	1 (1,3)	1 (1,3)
Extramedulläre Erkrankung zum				

Zeitpunkt der Untersuchung – n (%)				
Ja	7 (11,3)	11 (14,7)	11 (13,9)	11 (13,9)
Nein	55 (88,7)	64 (85,3)	68 (86,1)	68 (86,1)
Krankheitsdiagnose – n (%)				
B-Zell-ALL	62 (100,0)	75 (100,0)	79 (100,0)	79 (100,0)
Alter bei Erstdiagnose (Jahre)				
n	62	75	79	79
MW (SD)	7,6 (5,16)	7,5 (4,94)	7,5 (4,95)	7,5 (4,95)
Median (Min; Max)	7,0 (0; 21)	6,0 (0; 21)	6,0 (0; 21)	6,0 (0; 21)
Alterskategorie bei Erstdiagnose (in Jahren) – n (%)				
<10	42 (67,7)	52 (69,3)	54 (68,35)	54 (68,35)
≥ 10	20 (32,3)	23 (30,7)	25 (31,65)	25 (31,65)
Vorausgegangene Stammzelltransplantation – n (%)				
0	27 (43,5)	29 (38,7)	31 (39,24)	31 (39,24)
1	30 (48,4)	40 (53,3)	42 (53,16)	42 (53,16)
2	5 (8,1)	6 (8,0)	6 (7,60)	6 (7,60)
Krankheitsstatus – n (%)				
Primär refraktär	6 (9,7)	6 (8,0)	6 (7,60)	6 (7,60)
Chemorefraktär	7 (11,3)	k. A.	k. A.	k. A.
Rezidiert	49 (79,0)	69 (92,0)	73 (92,41)	73 (92,41)
Anzahl vorheriger Therapielinien				
n	62	75	79	79
MW (SD)	3,2 (1,48)	3,4 (1,55)	3,5 (1,57)	3,5 (1,57)
Median (Min; Max)	3,0 (1; 8)	3,0 (1; 8)	3,0 (1; 8)	3,0 (1; 8)
Zeit von Erstdiagnose bis zum ersten Rezidiv (Monate)				
n	56	69	73	73
MW (SD)	33,8 (16,21)	32,8 (16,22)	32,9 (16,58)	32,9 (16,58)
Median (Min; Max)	34,7 (1,0; 70,0)	32,9 (1,0; 70,0)	32,9 (1,0; 70,0)	32,9 (1,0; 70,0)
Zeitkategorie seit Erstdiagnose bis zum ersten Rezidiv (Monate) – n (%)				
<18	11 (19,6)	15 (21,7)	16 (21,9)	16 (21,9)
18 bis 36	19 (33,9)	24 (34,8)	25 (34,2)	25 (34,2)
>36	26 (46,4)	30 (43,5)	32 (43,8)	32 (43,8)
Zeit seit dem jüngsten Rezidiv bis zur CTL019-Infusion (Monate)				
n	56	69	73	73

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

MW (SD)	4,1 (2,87)	4,2 (2,69)	4,2 (2,67)	4,2 (2,67)
Median (Min; Max)	3,3 (1,5; 13,8)	3,5 (1,5; 13,8)	3,5 (1,5; 13,8)	3,5 (1,5; 13,8)

ALL: Akute Lymphatische Leukämie; CTL019: Tisagenlecleucel; k. A.: keine Angabe; MRD: Minimal Residual Disease [*Minimale Resterkrankung*]; MW: Mittelwert; N: Patienten gesamt; n: Anzahl der Patienten mit entsprechendem Merkmal; SD: Standard Deviation [*Standardabweichung*]; ZNS: Zentrales Nervensystem.

Primär refraktär: Vor der Studie zu keiner Zeit eine Komplettremission erreicht.
Chemorefraktär: Keine Komplettremission auf weitere Therapielinien nach Rezidiv auf Erstlinientherapie.
Rezidiv: Mindestens ein Rezidiv vor der Studie und nicht für eine Chemotherapie qualifiziert.

Quelle: CCTL019B2202 Studienbericht 2016 Tabellen 14.1-4.1.1, 14.1-4.4.1, 14.1-5.1.1; Studienbericht 2017 Tabellen 14.1-4.1, 14.1-4.4, 14.1-5.1; Zusatzauswertungen Dezember 2017 Tabellen t1_3_01, t1_4_01, gd_2018_b2202_t3_1_1; Zusatzauswertungen April 2018 Tabellen gd_2018_b2202_t1_3_01, gd_2018_b2202_t1_4_01, gd_2018_b2202_t3_1_1.

Tabelle 4-33: Charakterisierung der Studienpopulationen – Studie **ENSIGN** mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tisagenlecleucel	
	Datenschnitt 1. Februar 2016 N=29	Datenschnitt 6. Oktober 2017 N=58
Alter (Jahre)		
n	29	58
MW (SD)	12,6 (5,97)	12,2 (5,30)
Median (Min; Max)	12,0 (3,0; 25,0)	12,0 (3,0; 25,0)
Alterskategorien (Jahre) – n (%)		
<10	9 (31,0)	19 (32,8)
≥10 bis <18	13 (44,8)	30 (51,7)
≥18	7 (24,1)	9 (15,5)
Geschlecht – n (%)		
Weiblich	18 (62,1)	31 (53,4)
Männlich	11 (37,9)	27 (46,6)
Rasse – n (%)		
Weiß	25 (86,2)	47 (81,0)
Asiatisch	2 (6,9)	4 (6,9)
Sonstige	2 (6,9)	7 (12,1)
Ehnie – n (%)		
Hispano oder Latino	7 (24,1)	20 (34,5)
Sonstige	22 (75,9)	38 (65,5)
Zur Herstellung von CTL019 relevantes Körpergewicht (kg)		
n	29	58
MW (SD)	42,3 (19,59)	43,1 (19,97)
Median (Min;Max)	42,6 (16,2; 84,0)	42,0 (16,2; 93,4)
Karnofsky-Index – n (%)		
100	9 (31,0)	17 (29,3)
90	12 (41,4)	24 (41,4)

80	6 (20,7)	12 (20,7)
70	0	2 (3,4)
<70	2 (6,9)	3 (5,2)
MRD im Knochenmark gemäß Durchflusszytometrie (%)		
n	27	54
MW (SD)	54,12 (33,62)	44,20 (34,27)
Median (Min; Max)	68,27 (1,53; 98,98)	48,68 (0,00; 98,98)
Morphologische Blastenzahl im Knochenmark (%)		
n	29	58
MW (SD)	68,20 (27,31)	60,44 (30,39)
Median (Min; Max)	83,50 (12,0; 98,0)	68,50 (8,0; 98,0)
Klassifizierung des ZNS-Status – n (%)		
ZNS-1	26 (89,7)	51 (87,9)
ZNS-2	3 (10,3)	7 (12,1)
ZNS-3	0	0
Extramedulläre Erkrankung zum Zeitpunkt der Untersuchung – n (%)		
Ja	2 (6,9)	5 (8,6)
Nein	27 (93,1)	53 (91,4)
Krankheitsdiagnose – n (%)		
ALL-B-Zell-Lymphon	29 (100,0)	58 (100,0)
Alter bei Erstdiagnose (in Jahren)		
n	29	58
MW (SD)	8,3 (5,79)	8,4 (5,33)
Median (Min; Max)	7,0 (1,0; 19,0)	8,0 (1; 19)
Alterskategorie bei Erstdiagnose (in Jahren) – n (%)		
<10	17 (58,6)	33 (56,9)
≥ 10	12 (41,4)	25 (43,1)
Vorausgegangene Stammzelltransplantation – n (%)		
0	12 (41,4)	32 (55,2)
1	15 (51,7)	24 (41,4)
2	2 (6,9)	2 (3,4)
Krankheitsstatus – n (%)		
Primär refraktär	2 (6,9)	5 (8,6)
Chemorefraktär	2 (6,9)	0
Rezidiert	25 (86,2)	53 (91,4)
Anzahl vorheriger Therapielinien		
n	k. A.	58
MW (SD)	k. A.	3,0 (1,46)
Median (Min; Max)	3 (1; 9)	3,0 (1; 9)
Zeit von Erstdiagnose bis zum ersten Rezidiv (in Monaten)		
n	27	50

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

MW (SD)	33,2 (25,22)	33,8 (23,82)
Median (Min; Max)	26,0 (9,0; 108,0)	27,6 (4,8; 108,0)
Zeitkategorie seit Erstdiagnose bis zum ersten Rezidiv (in Monaten) – n (%)		
<18	7 (25,9)	14 (26,4)
18 bis 36	12 (44,4)	17 (32,1)
>36	8 (29,6)	19 (35,8)
Nicht zutreffend	k. A.	3 (5,7)
Zeit seit dem jüngsten Rezidiv bis zur CTL019-Infusion (in Monaten)		
n	27	52
MW (SD)	3,0 (1,63)	3,2 (1,70)
Median (Min; Max)	2,6 (1,3; 8,2)	2,7 (1,3; 9,8)
<p>ALL: Akute Lymphatische Leukämie; CTL019: Tisagenlecleucel; k. A.: keine Angabe; MRD: Minimal Residual Disease [<i>Minimale Resterkrankung</i>]; MW: Mittelwert; N: Patienten gesamt; n: Anzahl der Patienten mit entsprechendem Merkmal; SD: Standard Deviation [<i>Standardabweichung</i>]; ZNS: Zentrales Nervensystem.</p> <p>Primär refraktär: Vor der Studie zu keiner Zeit eine Komplettremission erreicht. Chemorefraktär: Keine Komplettremission auf weitere Therapielinien nach Rezidiv auf Erstlinientherapie. Rezidiv: Mindestens ein Rezidiv vor der Studie und nicht für eine Chemotherapie qualifiziert.</p> <p>Quelle: CCTL019B2205J Studienbericht 2016 Tabellen 14.1-4.1, 14.1-4.4, 14.1-5.1; Zusatzauswertungen Oktober 2017 Tabellen t141_4_01, t141_4_04, t141_5_01.</p>		

Tabelle 4-34: Charakterisierung der Studienpopulationen – Studie **PEDICAR** mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tisagenlecleucel	
	Datenschnitt 30. November 2015 N=55	Datenschnitt 30. Januar 2017 N=56
Alter (Jahre)		
n	55	56
MW (SD)	11,5 (4,91)	11,4 (4,87)
Median (Min; Max)	11,0 (1,0; 24,0)	10,5 (1,0; 24,0)
Alterskategorien (Jahre) – n (%)		
<10	26 (47,3)	26 (46,4)
≥10 bis <18	24 (43,6)	25 (44,6)
≥18	5 (9,1)	5 (8,9)
Geschlecht – n (%)		
Weiblich	25 (45,5)	25 (44,6)
Männlich	30 (54,5)	31 (55,4)
Rasse – n (%)		
Weiß	46 (83,6)	47 (83,9)
Schwarz	4 (7,3)	4 (7,1)
Asiatisch	2 (3,6)	2 (3,6)

Pazifische Insulaner	1 (1,8)	1 (1,8)
Sonstige	2 (3,6)	2 (3,6)
Ethnie – n (%)		
Hispano oder Latino	5 (9,1)	5 (8,9)
Gemischte Ethnien	2 (3,6)	2 (3,6)
Sonstige	48 (87,3)	49 (87,5)
Körpergewicht bei Einschluss in die Studie (kg)		
n	55	56
MW (SD)	40,1 (19,17)	39,9 (19,07)
Median (Min;Max)	37,1 (11,1; 117,0)	37,0 (11,1; 117,0)
Karnofsky-Index – n (%)		
100	37 (67,3)	37 (66,1)
90	10 (18,2)	10 (17,9)
80	5 (9,1)	5 (8,9)
70	2 (3,6)	3 (5,4)
Fehlende Werte	1 (1,8)	1 (1,8)
Histologie – (n %)		
B-Zell-ALL	54 (98,2)	55 (98,2)
T-Zell-ALL	1 (1,8)	1 (1,8)
Kohorte		
Allo	35 (63,6)	35 (62,5)
Non-Allo	20 (36,4)	21 (37,5)
Zeit seit Erstdiagnose bis zur ersten CTL019-Infusion (Monate)		
n	55	56
MW (SD)	63,88 (43,93)	64,0 (43,58)
Median (Min; Max)	50,40 (3,6; 208,8)	52,4 (3,4; 209,1)
Wiederauftreten - Anzahl – n (%)		
0	3 (5,5)	3 (5,4)
1	14 (25,5)	13 (23,2)
2	22 (40,0)	23 (41,1)
3	12 (21,8)	13 (23,2)
4	3 (5,5)	3 (5,4)
6	1 (1,8)	1 (1,8)
Krankheitsstatus – n (%)		
Refraktär	3 (5,5)	3 (5,4)
Rezidiert	52 (94,5)	53 (94,6)
Anzahl vorheriger Therapieregime – n (%)		
1	1 (1,8)	1 (1,8)
2	5 (9,1)	5 (8,9)
3	11 (20,0)	11 (19,6)
4	15 (27,3)	15 (26,8)
5	14 (25,5)	15 (26,8)
6	5 (9,1)	5 (8,9)
7	1 (1,8)	1 (1,8)
8	3 (5,5)	3 (5,4)

Zeit vom ersten Rezidiv bis zur CTL019-Infusion (Monate)		
n	52	53
MW (SD)	35,61 (22,52)	31,5 (27,31)
Median (Min; Max)	31,80 (6,0; 121,2)	23,6 (3,3; 113,0)
Zeit seit dem jüngsten Rezidiv bis zur CTL019-Infusion (in Monaten)		
n	52	53
MW (SD)	5,77 (3,18)	5,8 (3,16)
Median (Min; Max)	4,80 (1,2; 20,4)	5,1 (1,3; 20,5)
ALL: Akute Lymphatische Leukämie; CTL019: Tisagenlecleucel; MW: Mittelwert; N: Patienten gesamt; n: Anzahl der Patienten mit entsprechendem Merkmal; SD: Standard Deviation [<i>Standardabweichung</i>].		
Quelle: CCTL019B2101J Studienbericht 2015 Tabellen 14.1-4.1, 14.1-4.2; Studienbericht 2017 Tabellen 14.1-4.1, 14.1-4.2.		

Tabelle 4-35: Charakterisierung der Studienpopulationen – Studien zu bisherigen Therapieoptionen

	Von Stackelberg 2016	Locatelli 2017	Miano 2012	Locatelli 2009	Hijiya 2011	Jeha 2006	Von Stackelberg 2011
	N=70	N=40	N=40	N=25	N=25	N=61	N=51
Alter (Jahre)							
Median (Min; Max)	8 (<1; 17)	9 (1; 17)	7,8 (1,3; 19,6)	12,5 (4;21)	14 (1; 21)	12 (1; 20)	8 (2; 18)
Geschlecht – n (%)							
Weiblich	23 (33)	k. A.	7 (29,2)	7 (28)	9 (36)	24	15 (29)
Männlich	47 (67)	k. A.	17 (70,8)	18 (72)	16 (64)	37	36 (71)
Krankheitsdiagnose – n (%)							
B-Zell-ALL	70 (100,0)	40 (100,0)	k. A.	17 (68)	21 (84)	48 (79)	10 (11) ^d
T-Zell-ALL	0	k. A.	k. A.	8 (32)	1 (4)	5 (8)	29 (33)
Andere/Unbekannt	0	k. A.	k. A.	0	3 (12)	8 (13)	k. A.
Vorausgegangene alloSZT – n (%)							
Ja	40 (57)	21 (53)	k. A.	(29)	4 (16)	18 (30)	
Nein	30 (43)	k. A.	k. A.	k. A.	21 (84)	k. A.	
Krankheitsstatus – n (%)							
Refraktär	39 (56)	5 (13) ^a	k. A.	17 (68)	15 (60)	k. A.	k. A.
Rezidiert	68 (97)	24 (60) ^b / 20 (50) ^c	20 (83,3)	8 (32)	k. A.	k. A.	k. A.
Kein Rezidiv	2 (3)	k. A.	4 (16,7)	0	k. A.	k. A.	k. A.
Anzahl vorheriger Therapielinien							
1	k. A.	k. A.	6 (25)	k. A.	4 (16)	0	k. A.
2	k. A.	k. A.	14 (58,3)	k. A.	14 (56)	23 (38)	k. A.
≥3	k. A.	k. A.	4 (16,7)	k. A.	7 (28)	38 (62)	k. A.
ALL: Akute Lymphatische Leukämie; k. A.: keine Angabe; N: Patienten gesamt; n: Anzahl der Patienten mit entsprechendem Merkmal; SZT: Stammzelltransplantation.							

a: Primärrefraktär

b: Mindestens zwei Rezidive

c: Rezidiv nach alloSZT

Quelle: Von Stackelberg 2016 (11); Locatelli 2017 (12); Jeha 2006 (16); Hijjiya 2011 (15); Locatelli 2009 (14); Miano 2012 (13) ; Von Stackelberg 2011 (17).

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. 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.

Studiendesign und Durchführung

Studien zu Tisagenlecleucel

Bei allen drei Studien zu Tisagenlecleucel handelt es sich um einarmige prospektive Interventionsstudien. Das einarmige Design wurde aus folgendem Grund gewählt: Die Patienten im relevanten Anwendungsgebiet wurden größtenteils bereits mehrfach erfolglos behandelt. Für diese Patienten stehen bis dato keine etablierten Standardtherapien mit guten Erfolgsraten zur Verfügung. Mit jedem Rezidiv sinkt die Wahrscheinlichkeit ein Ansprechen zu erreichen deutlich (31). Die ereignisfreie Überlebensrate nach zehn Jahren bei Patienten mit zwei oder mehr Rezidiven liegt unter 10 % (27). Die Daten zum Therapieansprechen und Überleben zeigen, dass mit den bisher verfügbaren Therapieoptionen bei Patienten innerhalb des Anwendungsgebiets von Tisagenlecleucel kein ausreichender Therapieerfolg erreicht werden kann und die Heilungsaussichten für die Patienten äußerst gering sind. Tisagenlecleucel ist eine neuartige Therapieform mit erstmals kurativem Anspruch außerhalb der alloSZT. Patienten eines Kontrollarms wäre diese aussichtsreiche Behandlungsoption vorenthalten worden. Auf einen Kontrollarm wurde daher verzichtet.

Die Studie **ELIANA** wurde in elf Ländern in den USA, Kanada, Europa, Australien und Japan durchgeführt. Der erste Patient wurde im April 2015 in die Studie eingeschlossen. Die Studie ist derzeit noch aktiv, die Rekrutierung ist aber abgeschlossen. Eingeschlossen werden konnten Kinder und junge Erwachsene mit B-Zell-ALL im Alter von drei bis 21 Jahren, die refraktär waren (bereits ab der ersten Therapielinie oder ab späteren Linien), ein Rezidiv nach allogener Stammzelltransplantation (SZT) zeigten oder nicht für eine allogene SZT geeignet waren. Weitere Einschlusskriterien waren: Knochenmark mit $\geq 5\%$ Lymphoblasten gemäß morphologischer Untersuchung bei Screening, Lebenserwartung >12 Wochen, angemessene Organfunktion, Performance-Status ≥ 50 bei Screening (Karnofsky im Alter ≥ 16 Jahre; Lansky im Alter <16 Jahre). Für jeden Patienten musste das Leukapherese-Produkt in der Fertigungsstätte eingegangen sein und die Eignung der entnommenen T-Zellen für die Herstellung von Tisagenlecleucel bestätigt worden sein. Während der Herstellungszeit konnten die Patienten eine Chemotherapie zur Überbrückung erhalten (Bridging-Chemotherapie). Wenige Tage vor Infusion von Tisagenlecleucel war eine Chemotherapie zur Lymphozytendepletion vorgesehen.

Die Studie **ENSIGN** wurde in den USA durchgeführt. Der erste Patient wurde im August 2014 in die Studie eingeschlossen. Die Studie ist derzeit noch aktiv, die Rekrutierung ist aber abgeschlossen. Eingeschlossen werden konnten Kinder und junge Erwachsene mit CD19-

positiver B-Zell-ALL im Alter von drei bis 21 Jahren, die primär- oder chemorefraktär waren, ein Rezidiv nach allogener Stammzelltransplantation (SZT) zeigten oder nicht für eine allogene SZT geeignet waren. Weitere Einschlusskriterien waren analog der **ELIANA**-Studie: Knochenmark mit ≥ 5 % Lymphoblasten gemäß morphologischer Untersuchung bei Screening, Lebenserwartung >12 Wochen, angemessene Organfunktion, Performance-Status ≥ 50 bei Screening (Karnofsky im Alter ≥ 16 Jahre; Lansky im Alter <16 Jahre). Für jeden Patienten musste das Leukapherese-Produkt in der Fertigungsstätte eingegangen sein und die Eignung der entnommenen T-Zellen für die Herstellung von Tisagenlecleucel bestätigt worden sein. Während der Herstellungszeit konnten die Patienten eine Chemotherapie zur Überbrückung erhalten (Bridging-Chemotherapie). Wenige Tage vor Infusion von Tisagenlecleucel war eine Chemotherapie zur Lymphozytendepletion vorgesehen.

Die Studie **PEDICAR** wurde in den USA durchgeführt. Der erste Patient wurde im März 2012 in die Studie eingeschlossen. Die Studie ist derzeit noch aktiv, die Rekrutierung ist aber abgeschlossen. Eingeschlossen werden konnten Patienten mit CD19-positiver Leukämie oder Lymphom im Alter von 21 bis 24 Jahren. Die Patienten mussten eine Lebenserwartung >12 Wochen haben. Ausgewertet wurde getrennt nach Subpopulationen (Patienten mit Non-CNS3-ALL, Patienten mit CNS3-ALL, Patienten mit Lymphom). Relevant für die vorliegende Nutzenbewertung ist die Population der Patienten mit Non-CNS3-ALL.

Studien zu bisherigen Therapieoptionen

Die von Von Stackelberg et al. 2016 (11) publizierte Studie war eine einarmige Studie zur Dosisfindung (Phase I) sowie zur Wirksamkeit und Sicherheit (Phase II) von Blinatumomab. Patienten mit einer Komplettremission nach Blinatumomab-Behandlung konnten nach ärztlichem Ermessen eine alloSZT erhalten, die dann auch bei 34 % der Patienten erfolgte (24 von 70 Patienten). In die Ergebnisse zur Wirksamkeit geht daher auch in relevantem Umfang die Wirksamkeit der Stammzelltransplantation ein. Eingeschlossen wurden Kinder (unter 18 Jahren) mit rezidivierender oder refraktärer B-Zell-ALL (primärrefraktär, mit erstem Rezidiv nach Salvage-Induktion, mit zweitem oder späterem Rezidiv, oder Rezidiv nach allogener SZT). Die Studienbehandlung erfolgte im Zeitraum von Januar 2012 bis Juni 2014. Angaben zur medianen Beobachtungsdauer fehlen. Zum Zeitpunkt der Analysen hatten alle Patienten das Zweijahres-Follow-up abgeschlossen. Bei den eingeschlossenen Patienten handelt es sich wie bei den Studien zu Tisagenlecleucel im relevanten Anwendungsgebiet gemäß ihres zytogenetischen Profils, der Behandlungshistorie und der Tumorlast um Hochrisikopatienten. 53 % der Patienten waren therapierefraktär. 35 % der Patienten hatten ein Erstrezidiv, 47 % wurden mit zweitem Rezidiv in die Studie eingeschlossen und 14 % hatten bereits drei oder mehr Rezidive. Die Patienten waren im Median etwas jünger als in den Studien **ELIANA** und **ENSIGN**, die Geschlechtsverteilung entsprach den Studien **ELIANA** und **ENSIGN** (Tabelle 4-32, Tabelle 4-33, Tabelle 4-35). Insgesamt ist die Studie von Von Stackelberg et al. als historische Kontrolle geeignet.

Locatelli et al. 2017 (12, 74) berichten Ergebnisse zur Sicherheit und Wirksamkeit von Blinatumomab aus einem Expanded-Access-Programm. Nach Blinatumomab-Behandlung konnten die Patienten eine alloSZT erhalten. Angaben zur Häufigkeit einer alloSZT waren der Publikation nicht zu entnehmen. Es wird aber davon ausgegangen, dass in die Ergebnisse zur Wirksamkeit auch der Effekt der Stammzelltransplantation in relevantem Umfang eingeht. Eingeschlossen werden konnten Kinder mit rezidivierender (zweites oder späteres Rezidiv oder Rezidiv auf alloSZT) oder refraktärer B-Vorläuferzell-ALL im Alter von über 28 Tagen bis unter 18 Jahren. Die Patienten mussten einen Blastenanteil von mindestens 5 % aufweisen. 60 % der Patienten hatten vor Einschluss zwei oder mehr Rezidive, 50 % hatten ein Rezidiv nach alloSZT und 13 % waren primär refraktär. Da die Einschlusskriterien die Population auf Patienten unter 18 Jahren einschränkt, sind die Patienten in der Studie von Locatelli et al. etwas jünger als die Patienten der Studien ELIANA und ENSIGN (Tabelle 4-32, Tabelle 4-33, Tabelle 4-35). Da grundsätzlich aber Patienten im relevanten Anwendungsgebiet in die Studie von Locatelli et al. eingeschlossen wurden und das Expanded-Access-Programm auch in Europa verfügbar ist, wird von einer Eignung der Ergebnisse als historische Kontrolle ausgegangen.

Miano et al. 2012 (13) veröffentlichten Ergebnisse einer weiteren einarmigen Studie zur Wirksamkeit und Sicherheit von Clofarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Etoposid (CEC). Nach der Behandlung mit CEC konnten die Patienten eine alloSZT erhalten. Insgesamt erhielten in der Studie 11 von 24 ALL-Patienten eine alloSZT. In die Ergebnisse zur Wirksamkeit geht damit auch der Effekt der Stammzelltransplantation in relevantem Umfang ein. Die Rekrutierung erfolgte von August 2008 bis Februar 2010 in sieben italienischen Studienzentren. Angaben zur medianen Beobachtungsdauer fehlen für diese Studie. Eingeschlossen wurden Patienten im Alter bis 20 Jahre mit ALL oder AML mit zweitem oder späterem Rezidiv, mit refraktärer Erkrankung oder dauerhaft hoher MRD. Die Ergebnisse für ALL-Patienten wurden separat berichtet und nur diese werden im Weiteren berücksichtigt. Angaben dazu, wieviele der Patienten mit ALL eine B-Zell- bzw. eine T-Zell-ALL aufwiesen, fehlen. Die Patienten können aufgrund ihrer Behandlungshistorie und zytogenetischen Eigenschaften als Hochrisikopatienten eingestuft werden. 37,5 % der Patienten hatten ein Erstrezidiv, ebenfalls 37,5 % wurden mit zweitem Rezidiv in die Studie eingeschlossen und 8,3 % hatten bereits drei Rezidive. Die Patienten waren im Median etwas jünger als in den Studien **ELIANA** und **ENSIGN**, die Geschlechtsverteilung entsprach den Studien **ELIANA** und **ENSIGN** (Tabelle 4-32, Tabelle 4-33, Tabelle 4-35). Die Studie von Miano et al. ist damit als historische Kontrolle geeignet.

Die einarmige Studie von Locatelli et al. 2009 (14) untersuchte ebenfalls die Wirksamkeit und Sicherheit von Clofarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Etoposid. Nach der Behandlung mit CEC konnten die Patienten eine alloSZT erhalten. Insgesamt erhielten in der Studie 7 von 25 Patienten eine alloSZT. In die Ergebnisse zur Wirksamkeit geht damit auch der Effekt der Stammzelltransplantation in relevantem Umfang ein. Die Rekrutierung erfolgte von Oktober 2006 bis August 2008 in sechs italienischen Studienzentren. Angaben zur medianen Beobachtungsdauer fehlen für diese Studie. Die Population umfasst Patienten mit refraktärer oder mehrfach rezidivierender ALL im Alter bis 21 Jahre. Eine B-Zell-ALL lag dabei bei 68 % der Patienten vor. Die Patienten können aufgrund ihrer Behandlungshistorie und

zytogenetischen Eigenschaften als Hochrisikopatienten eingestuft werden. 68 % der Patienten waren therapierefraktär. 24 % der Patienten wurden mit zweitem Rezidiv in die Studie eingeschlossen und 8 % hatten bereits drei Rezidive. 29 % der Patienten hatten vor der Studie bereits eine alloSZT erhalten. Die Alters- und Geschlechtsverteilung entsprach den Studien **ELIANA** und **ENSIGN** (Tabelle 4-32, Tabelle 4-33, Tabelle 4-35). Die Studie von Locatelli et al. ist damit als historische Kontrolle geeignet.

Die Studie von Hijjiya et al. 2011 (15) war eine einarmige Studie zur Wirksamkeit und Sicherheit von Clofarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Etoposid. Auch in dieser Studie konnten die Patienten nach der Behandlung mit CEC eine alloSZT erhalten. Insgesamt erhielten 10 von 25 Patienten eine alloSZT. In die Ergebnisse zur Wirksamkeit geht damit auch der Effekt der Stammzelltransplantation in relevantem Umfang ein. Angaben zur medianen Beobachtungsdauer fehlten auch für diese Studie. Eingeschlossen wurden Patienten mit refraktärer oder rezidivierter ALL im Alter von 1 bis 21 Jahren (≤ 3 Induktionsregime in der Vorbehandlung), wovon 84 % eine B-Zell-ALL hatten. Die Patienten können aufgrund ihrer Behandlungshistorie als Hochrisikopatienten eingestuft werden. 60 % der Patienten waren refraktär auf die letzte Therapie vor der Studie. 56 % der Patienten hatten bereits zwei Therapieregime durchlaufen, 28 % sogar drei Therapieregime. Eine alloSZT hatten 16 % der Patienten erhalten. Der Performance-Status nach Karnofsky/Lansky entspricht etwa dem in den Studien **ELIANA** und **ENSIGN**. Die Alters- und Geschlechtsverteilung entsprach ebenfalls den Studien **ELIANA** und **ENSIGN** (Tabelle 4-32, Tabelle 4-33, Tabelle 4-35). Die Studie von Hijjiya et al. ist damit als historische Kontrolle geeignet.

Die Studie von Jeha et al. 2006 (16) war eine einarmige Studie zur Wirksamkeit und Sicherheit von Clofarabin als Monotherapie. Insgesamt erhielten 9 der 61 Patienten eine alloSZT nach der Behandlung mit Clofarabin. In die Ergebnisse zur Wirksamkeit geht damit auch der Effekt der Stammzelltransplantation ein, allerdings in geringerem Umfang als in den Studien zu Blinatumomab bzw. CEC. Angaben zur medianen Beobachtungsdauer fehlen. Eingeschlossen wurden Patienten mit ALL im Alter bis 21 Jahren (refraktär oder mit zweitem oder späterem Rezidiv). 79 % der Patienten hatten eine B-Zell-ALL. Die Patienten können aufgrund ihrer Behandlungshistorie und zytogenetischen Eigenschaften als Hochrisikopatienten eingestuft werden. 38 % der Patienten hatten bereits zwei Therapieregime durchlaufen, 62 % sogar drei oder mehr Therapieregime. Der Anteil der Patienten mit einer alloSZT vor der Studie lag bei 25 %; zwei alloSZTs im Vorfeld hatten 5 % der Patienten. Die Alters- und Geschlechtsverteilung entsprach den Studien **ELIANA** und **ENSIGN** (Tabelle 4-32, Tabelle 4-33, Tabelle 4-35). Die Studie von Jeha et al. ist damit als historische Kontrolle geeignet.

Von Stackelberg et al. berichten 2011 (17) die Ergebnisse einer retrospektiven Datenauswertung der ALL-BFM-Gruppe. In die Auswertung gingen unter anderem 51 pädiatrische Patienten mit rezidivierter ALL ein, die eine zweite kurativ ausgelegte Chemotherapie erhalten hatten und darauf kein Ansprechen zeigten (refraktär auf zweite Therapielinie). Daneben wurden auch Patienten mit supportiver Therapie oder palliativer Chemotherapie ausgewertet, die aber als historische Kontrolle wegen der supportiven bzw. palliativen Therapieausrichtung nicht berücksichtigt wurden. Insgesamt erhielten 22 der 51

Patienten mit kurativem Therapieansatz eine alloSZT. In die Ergebnisse zur Wirksamkeit geht damit auch der Effekt der Stammzelltransplantation in relevantem Umfang ein. Die Patienten der relevanten Population sind wie in den anderen Studien zu bisherigen Therapieoptionen etwas jünger als die der Studien **ELIANA** und **ENSIGN** und der Anteil weiblicher Patienten ist etwas niedriger (Tabelle 4-32, Tabelle 4-33, Tabelle 4-35). Aufgrund der großen Relevanz der Behandlungsprotokolle der ALL-BFM-Gruppe in der Praxis wird aber davon ausgegangen, dass die Patientenpopulation den Populationen der Studien **ELIANA** und **ENSIGN** ähnlich sind. Die Arbeit von Von Stackelberg et al. wird als geeignete historische Kontrolle eingestuft.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie **ELIANA** wurde auch in Europa durchgeführt, darunter waren auch deutsche Prüfzentren. Subgruppenanalysen nach Region deuten keinen Unterschied im Behandlungsergebnis an. Von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse wird daher ausgegangen.

Die Patienten der Studie **ENSIGN** waren in ihren demographischen Merkmalen und den Merkmalen zur Erkrankung ähnlich denen der **ELIANA**-Studie. Es wird daher auch von einer Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen.

Die Studie **PEDICAR** weicht in ihren Einschlusskriterien von den beiden anderen Studien ab. Die Patientenpopulation ist daher den Populationen der beiden anderen Studien nicht ähnlich. Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist für diese Studie nicht gesichert, da die Patientencharakteristika der Studie **ELIANA** nicht ausreichend ähnlich waren.

Da die Studien, die in den historischen Vergleich eingehen, auch in Europa durchgeführt wurden und in Deutschland relevante Komparatoren untersuchen, wird von einer Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen.

4.3.2.3.2 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 4-36: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – Studien 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			
Nicht zutreffend							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei den eingeschlossenen Studien handelt es sich um einarmige, offene Studien. Die Ergebnisse sind potenziell hoch verzerrt. Eine weitere Detail-Bewertung des Verzerrungspotenzials (mit Einstufung hoch/niedrig) ist für diese Studien nicht angezeigt.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

4.3.2.3.3.1 Gesamtüberleben – 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 4-37: Operationalisierung von **Gesamtüberleben** – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
B2202 ELIANA	Das Gesamtüberleben (Overall Survival, OS) war definiert als die Zeit von Tisagenlecleucel-Infusion bis zum Tod des Patienten, ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache. Im Dossier dargestellt wird der Kaplan-Meier-Schätzer (KM) für das Überleben nach 3; 6; 9; 12; 15, 18, 21, 24, 27, 30 und 33 Monaten sowie die mediane Überlebenszeit in Monaten für alle Patienten der FAS sowie für Patienten, die eine Komplettremission erreicht haben..
B2205J ENSIGN	Das Gesamtüberleben (Overall Survival, OS) war definiert als die Zeit von Tisagenlecleucel-Infusion bis zum Tod des Patienten, ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache. Im Dossier dargestellt wird der Kaplan-Meier-Schätzer (KM) für das Überleben nach 3; 6; 9; 12; 15; 18; 21; 24; 27 und 30 Monaten sowie die mediane Überlebenszeit in Monaten für alle Patienten der FAS sowie für Patienten, die eine Komplettremission erreicht haben...
B2101J PEDICAR	Das Gesamtüberleben (Overall Survival, OS) war definiert als die Zeit von Tisagenlecleucel-Infusion bis zum Tod des Patienten, ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache. Im Dossier dargestellt wird der Kaplan-Meier-Schätzer (KM) für das Überleben nach 3; 6; 9; 12; 15; 18; 24; 36 und 54 Monaten sowie die mediane Überlebenszeit in Monaten für alle Patienten der FAS sowie für Patienten, die eine Komplettremission erreicht haben.
Von Stackelberg 2016	Das Gesamtüberleben (Overall Survival, OS) war definiert als die Zeit von Einschluss in die Studie bis zum Tod des Patienten. Im Dossier dargestellt wird die mediane Überlebenszeit sowie der Kaplan-Meier-Schätzer (KM) für das Überleben nach 12 Monaten.
Locatelli 2017	Angaben zur Definition des Gesamtüberlebens (Overall Survival, OS) waren der Publikation nicht zu entnehmen. Im Dossier dargestellt wird der Kaplan-Meier-Schätzer (KM) für das Überleben nach 12 Monaten.
Miano 2012	Angaben zur Definition des Gesamtüberlebens (Overall Survival, OS) waren der Publikation nicht zu entnehmen. Im Dossier dargestellt wird die mediane Überlebenszeit sowie der Kaplan-Meier-Schätzer (KM) für das Überleben nach 12 Monaten.
Locatelli 2009	Angaben zur Definition des Gesamtüberlebens (Overall Survival, OS) waren der Publikation nicht zu entnehmen. Im Dossier dargestellt wird die mediane Überlebenszeit sowie der Kaplan-Meier-Schätzer (KM) für das Überleben nach 12 Monaten.
Hijiya 2011	Angaben zur Definition des Gesamtüberlebens (Overall Survival, OS) waren der Publikation nicht zu entnehmen. Im Dossier dargestellt wird die mediane Überlebenszeit sowie der Kaplan-Meier-Schätzer (KM) für das Überleben nach 12 Monaten.
Jeha 2006	Das Gesamtüberleben (Overall Survival, OS) war definiert als die Zeit von Beginn der Clofarabin-Behandlung bis zum Tod des Patienten. Im Dossier dargestellt wird die mediane Überlebenszeit sowie der Kaplan-Meier-Schätzer (KM) für das Überleben nach 12 Monaten.
Von Stackelberg 2011	Angaben zur Definition des Gesamtüberlebens (Overall Survival, OS) waren der Publikation nicht zu entnehmen. Im Dossier dargestellt wird die mediane Überlebenszeit sowie der Kaplan-Meier-Schätzer (KM) für das Überleben nach 12 Monaten.

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter 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.

Bei allen Studien handelt es sich um einarmige, offene Studien. Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials ist für diese Studien nicht angezeigt.

Da der Endpunkt des Gesamtüberlebens eindeutig zu bestimmen ist, wird für diesen Endpunkt in allen Studien keine Verzerrung angenommen.

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.

Tabelle 4-38: Ergebnisse für den Endpunkt **Gesamtüberleben** aus Studie **ELIANA** mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tisagenlecleucel			
	Alle Patienten (FAS)			
ELIANA	Datenschnitt 17. August 2016 N=62	Datenschnitt 25. April 2017 N=75	Datenschnitt 31. Dezember 2017 N=79	Datenschnitt 13. April 2018 N=79
Ereignisse- n (%)	9 (14,5)	19 (25,3)	23 (29,1)	25 (31,6)
Maximale Beobachtungsdauer (Monate)	14,8	20,9	30,1	33,1
Mediane Beobachtungsdauer (Monate)	4,17	10,48	17,61	19,12
Zensierungen; n (%)	53 (85,5) ^a	56 (74,7) ^b	56 (70,9) ^c	54 (68,4) ^d
Gesamtüberleben Median in Monaten; [95%-KI]	n. b. [8,6; n.b.]	19,1 [15,2; n. b.]	n. b.	n. b. [28,2; n. b.]
Gesamtüberleben Monat 3 (KM-Schätzer, [95%-KI])	91,1 [79,9; 96,2]	93,3 [84,6; 97,2]	92,3 [83,7; 96,5]	92,4 [83,9; 96,5]
Gesamtüberleben Monat 6 (KM-Schätzer, [95%-KI])	88,5 [75,7; 94,7]	90,3 [80,7; 95,3]	88,4 [78,8; 93,8]	88,6 [79,2; 93,9]
Gesamtüberleben Monat 9 (KM-Schätzer, [95%-KI])	72,4 [49,7; 86,1]	85,3 [74,3; 91,9]	84,4 [74,1; 90,8]	84,6 [74,4; 90,9]
Gesamtüberleben Monat 12 (KM-Schätzer, [95%-KI])	72,4 [49,7; 86,1]	76,4 [62,7; 85,5]	75,9 [64,5; 84,1]	76,4 [65,2; 84,5]
Gesamtüberleben Monat 15 (KM-Schätzer, [95%-KI])	k. A.	72,7 [57,5; 83,2]	74,3 [62,7; 82,8]	75,0 [63,6; 83,3]

Gesamtüberleben Monat 18 (KM-Schätzer, [95%-KI])	k. A.	55,0 [33,2; 72,4]	69,0 [56,5; 78,5]	70,3 [58,4; 79,4]
Gesamtüberleben Monat 21 (KM-Schätzer, [95%-KI])	k. A.	k. A.	66,2 [52,9; 76,5]	68,6 [56,4; 78,0]
Gesamtüberleben Monat 24 (KM-Schätzer, [95%-KI])	k. A.	k. A.	66,2 [52,9; 76,5]	66,3 [53,6; 76,2]
Gesamtüberleben Monat 27 (KM-Schätzer, [95%-KI])	k. A.	k. A.	66,2 [52,9; 76,5]	66,3 [53,6; 76,2]
Gesamtüberleben Monat 30 (KM-Schätzer, [95%-KI])	k. A.	k. A.	66,2 [52,9; 76,5]	58,9 [40,2; 73,5]
Gesamtüberleben Monat 33 (KM-Schätzer, [95%-KI])	k. A.	k. A.	n. b.	58,9 [40,2; 73,5]

k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; KM-Schätzer: Kaplan-Meier-Schätzer; n: Anzahl der Ereignisse; N: Patienten gesamt; n. b.: nicht bestimmbar.

a: Gründe für Zensierungen: Patienten am Leben n=53.

b: Gründe für Zensierungen: Patienten am Leben n=55; keine Nachbeobachtung möglich n=1.

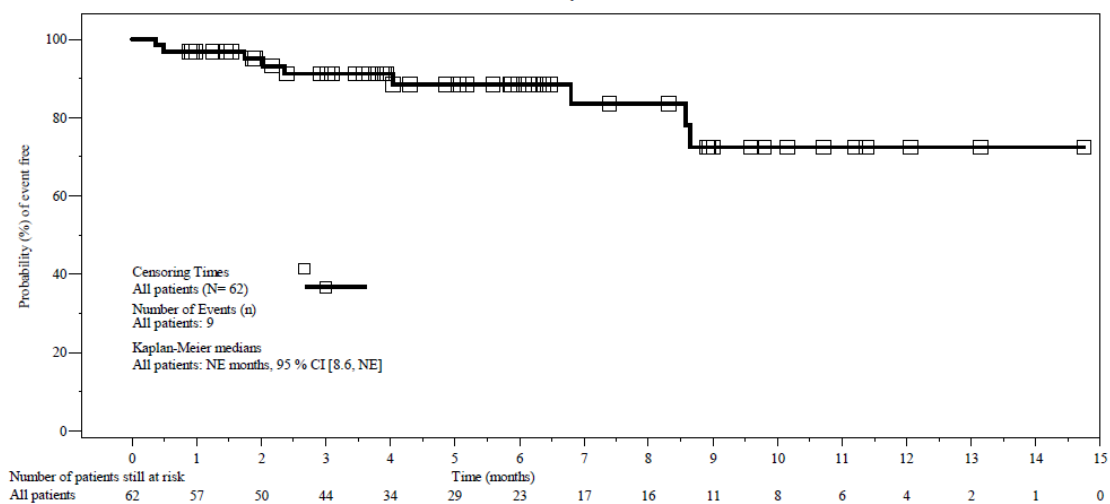
c: Gründe für Zensierungen: Patienten am Leben n=52; keine Nachbeobachtung möglich n=4.

d: Gründe für Zensierungen: Patienten am Leben n=49; keine Nachbeobachtung möglich n=5.

Quelle: CCTL019B2202 Studienbericht 2016 Tabellen 14.2-8.1.1, 14.2-10.5.1; Studienbericht 2017 Tabellen 14.2-9.1, 14.2-10.5; Zusatzauswertungen Dezember 2017 Tabellen clin_t1_4_1; gd_2018_b2202_t3_1_2; Zusatzauswertungen April 2018 gd_2018_pool_t1_4_1, gd_2018_b2202_t3_1_2.

CCTL019B2202 - Analysis cut-off date: 17AUG2016

Figure 14.2-8.1.1 (Page 1 of 1)
Kaplan-Meier plot of overall survival (OS)
Full analysis set

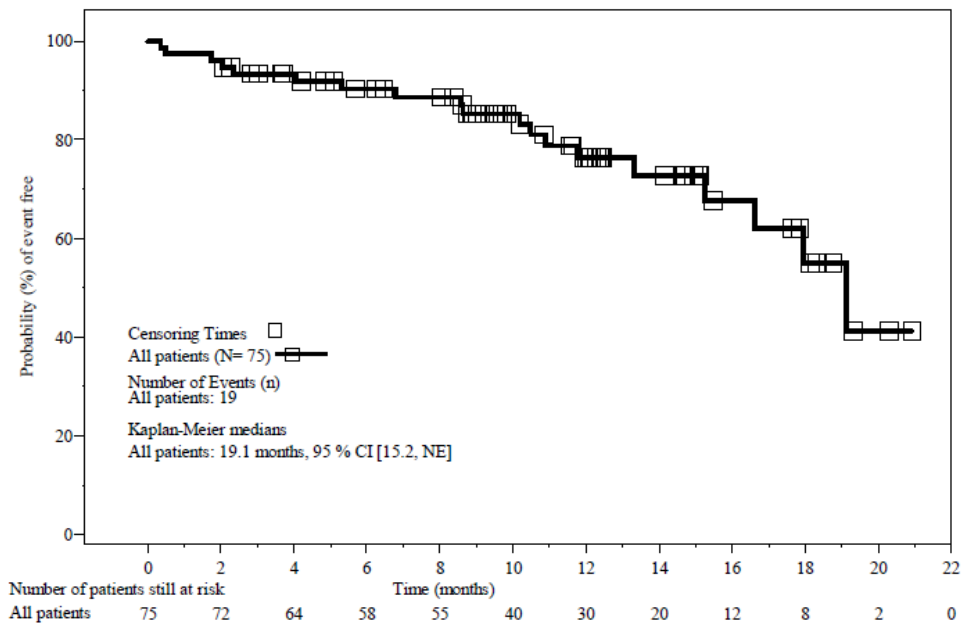


- Full analysis set (FAS) = All patients who received an infusion of CTL019
- Time is relative to first CTL019 infusion date, 1 month=30.4375 days.

Abbildung 4: Kaplan-Meier-Darstellung für Endpunkt **Gesamtüberleben** aus Studie **ELIANA** mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Datenschnitt 17. August 2016

CCTL019B2202 - Analysis cut-off date: 25APR2017

Figure 14.2-9.1 (Page 1 of 1)
Kaplan-Meier plot of overall survival (OS)
Full analysis set



- Full analysis set (FAS) = All patients who received an infusion of CTL019

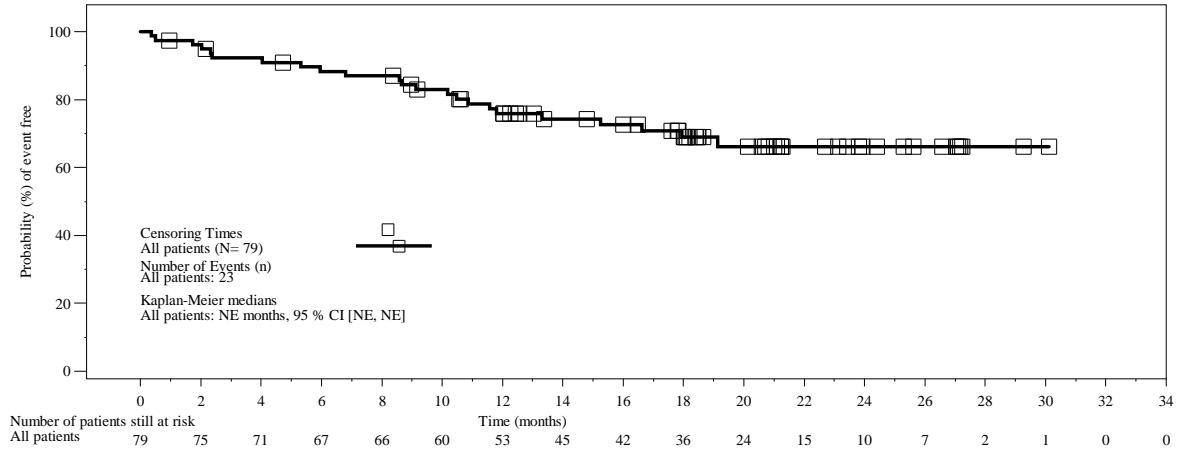
- Time is relative to first CTL019 infusion date, 1 month=30.4375 days.

Abbildung 5: Kaplan-Meier-Darstellung für Endpunkt **Gesamtüberleben** aus Studie **ELIANA** mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Datenschnitt 25. April 2017

CTL019 – Efficacy and Safety Exploratory Analysis

Figure 1-3.1 (Page 1 of 3)
Kaplan-Meier plot of overall survival (OS) in Study B2202 and B2205J - Updated
Full analysis set

Study: B2202

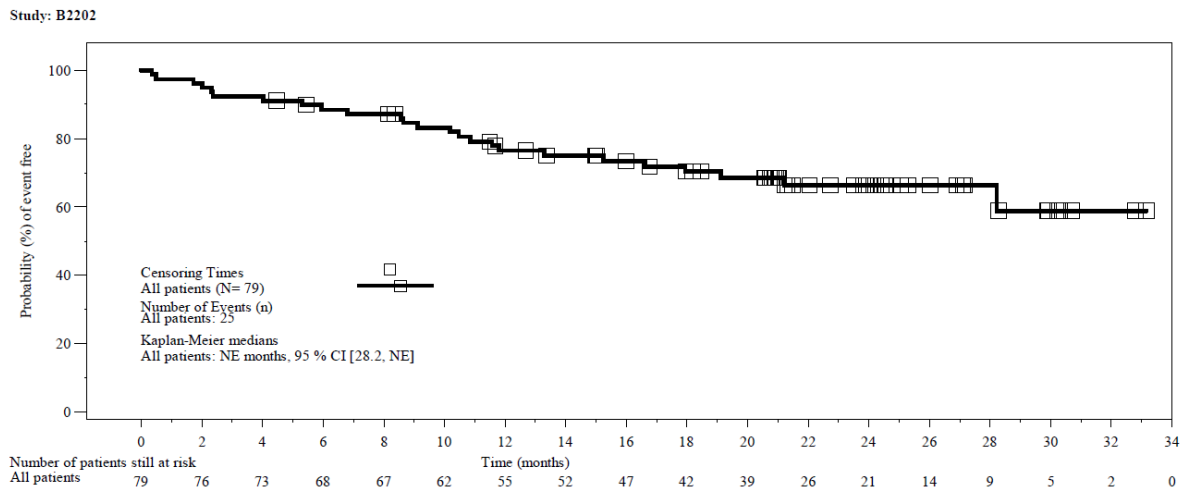


- Data cutoffs: B2202: 31-Dec-2017; B2205J: 6-Oct-2017
- Full analysis set (FAS) = All patients who received an infusion of CTL019
- Time is relative to infusion, 1 month=30.4375 days.

Abbildung 6: Kaplan-Meier-Darstellung für Endpunkt **Gesamtüberleben** aus Studie **ELIANA** mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Datenschnitt 31. Dezember 2017

GermanDossier pedALL CTL019B2202 - cut-off date: 13APR2018, CTL019B2205J - cut-off date: 06Oct2017

Figure 1.3.1 (Page 1 of 3)
Kaplan-Meier plot of overall survival (OS) in Study B2202 B2205J - Updated
Full analysis set



- Data cutoffs: B2202: 13-Apr-2018; B2205J: 6-Oct-2017
- Full analysis set (FAS) = All patients who received an infusions of CTL019
- Time is relative to infusion, 1 month = 30.4375 days.

Abbildung 7: Kaplan-Meier-Darstellung für Endpunkt **Gesamtüberleben** aus Studie **ELIANA** mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Datenschnitt 13. April 2018

Tabelle 4-39: Ergebnisse für den Endpunkt **Gesamtüberleben** aus Studie **ENSIGN** mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tisagenlecleucel	
	Datenschnitt 1. Februar 2016 N=29	Datenschnitt 6. Oktober 2017 N=58
Ereignisse– n (%)	10 (34,5)	19 (32,8)
Maximale Beobachtungsdauer (Monate)	14,4	33,2
Mediane Beobachtungsdauer (Monate)	7,29	6,64
Zensierungen; n (%)	19 (65,5) ^a	39 (67,2) ^b
OS Median in Monaten; (95%-KI)	n. b. [6,9; n. b.]	23,8 [8,8; n. b.]
Gesamtüberleben Monat 3 (KM-Schätzer, [95%-KI])	86,2 [67,3; 94,6]	90,3 [78,3; 95,9]
Gesamtüberleben Monat 6 (KM-Schätzer, [95%-KI])	75,7 [55,7; 87,6]	79,3 [64,9; 88,4]
Gesamtüberleben Monat 9 (KM-Schätzer, [95%-KI])	61,7 [39,7; 77,6]	65,9 [49,5; 78,1]
Gesamtüberleben Monat 12 (KM-Schätzer, [95%-KI])	61,7 [39,7; 77,6]	62,6 [45,8; 75,6]
Gesamtüberleben Monat 15 (KM-Schätzer, [95%-KI])	k. A.	57,4 [38,9; 72,1]
Gesamtüberleben Monat 18 (KM-Schätzer, [95%-KI])	k. A.	52,2 [32,9; 68,4]
Gesamtüberleben Monat 21 (KM-Schätzer, [95%-KI])	k. A.	52,2 [32,9; 68,4]
Gesamtüberleben Monat 24 (KM-Schätzer, [95%-KI])	k. A.	45,7 [25,5; 63,8]
Gesamtüberleben Monat 27 (KM-Schätzer, [95%-KI])	k. A.	45,7 [25,5; 63,8]
Gesamtüberleben Monat 30 (KM-Schätzer, [95%-KI])	k. A.	45,7 [25,5; 63,8]
k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; KM-Schätzer: Kaplan-Meier-Schätzer; n: Anzahl der Ereignisse; N: Patienten gesamt n. b.: nicht bestimmbar		
a: Gründe für Zensierungen: Patienten am Leben n=18; keine Nachbeobachtung möglich n=1.		
b: Gründe für Zensierungen: Patienten am Leben n=32; keine Nachbeobachtung möglich n=7.		
Quelle: CCTL019B2205J Studienbericht 2016 Tabellen 14.2-7.1, 14.2-10.5; Zusatzauswertungen Oktober 2017 Tabellen t142_9_01, t142_10_05_1.		

CCTL019B2205J - Analysis cut-off date: 01FEB2016

Figure 14.2-7.1 (Page 1 of 1)
Kaplan-Meier plot of overall survival (OS)
Full analysis set

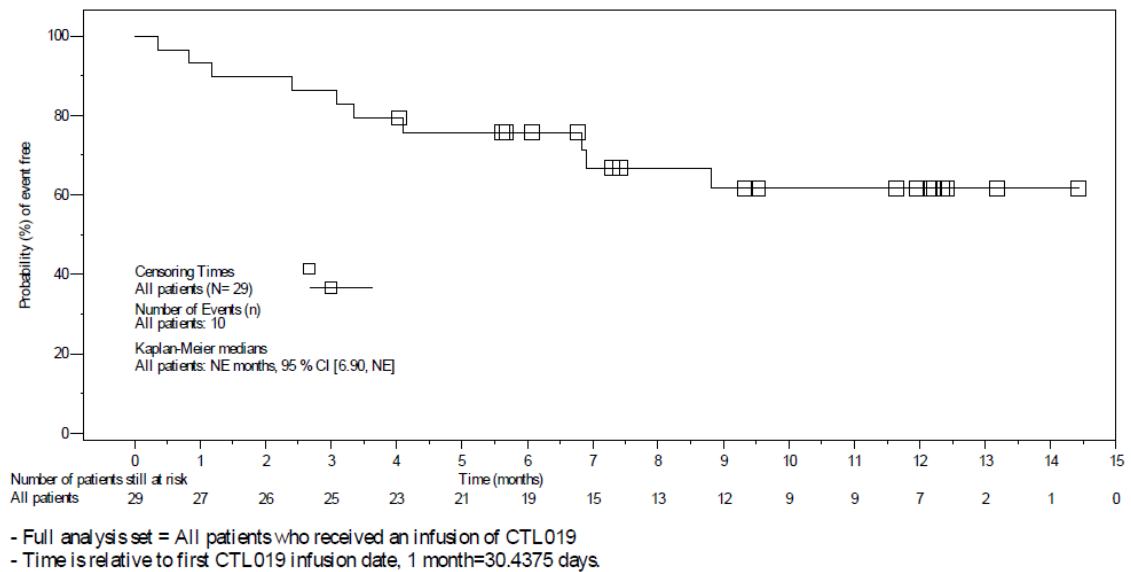
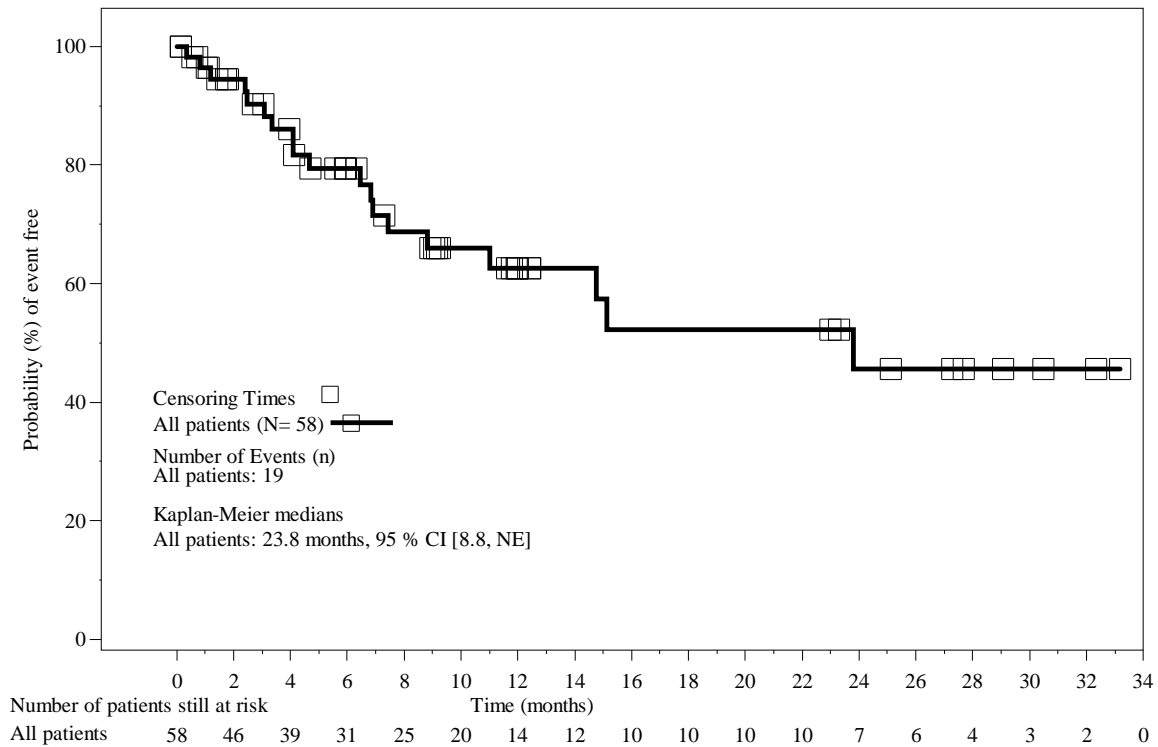


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Darstellung für Endpunkt **Gesamtüberleben** aus Studie **ENSIGN** mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Datenschnitt 1. Februar 2016

CCTL019B2205J - Analysis cut-off date: 06OCT2017

Figure 14.2-9.1 (Page 1 of 1)
Kaplan-Meier plot of overall survival (OS)
Full analysis set



- Full analysis set (FAS) = All patients who received an infusion of CTL019

- Time is relative to first CTL019 infusion date, 1 month=30.4375 days.

Abbildung 9: Kaplan-Meier-Darstellung für Endpunkt **Gesamtüberleben** aus Studie **ENSIGN** mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Datenschnitt 6. Oktober 2017

Tabelle 4-40: Ergebnisse für den Endpunkt **Gesamtüberleben** aus Studie **PEDICAR** mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tisagenlecleucel	
	Datenschnitt 30. November 2015 N=55	Datenschnitt 30. Januar 2017 N=56
Ereignisse– n (%)	15 (27,3)	22 (39,3)
Maximale Beobachtungsdauer (Monate)	40,5	54,8
Mediane Beobachtungsdauer (Monate)	12,4	22,1
Zensierungen; n (%)	40 (72,7) ^a	34 (60,7) ^b
OS Median in Monaten; [95%-KI]	32,7 [21,0; n. b.]	37,9 [22,7, n. b.]
Gesamtüberleben Monat 3 (KM-Schätzer, [95%-KI])	94,5 [83,8; 98,2]	94,6 [84,3; 98,2]
Gesamtüberleben Monat 6 (KM-Schätzer, [95%-KI])	85,1 [72,4; 92,3]	85,7 [73,5; 92,6]
Gesamtüberleben Monat 9 (KM-Schätzer, [95%-KI])	80,6 [66,8; 89,1]	78,6 [65,4; 87,2]
Gesamtüberleben Monat 12 (KM-Schätzer, [95%-KI])	80,6 [66,8; 89,1]	78,6 [65,4; 87,2]
Gesamtüberleben Monat 15 (KM-Schätzer, [95%-KI])	77,4 [62,3; 87,0]	75,0 [61,5; 84,4]
Gesamtüberleben Monat 18 (KM-Schätzer, [95%-KI])	77,4 [62,3; 87,0]	73,1 [59,4; 82,8]
Gesamtüberleben Monat 21 (KM-Schätzer, [95%-KI])	67,9 [48,6; 81,2]	64,9 (50,5; 76,0)
Gesamtüberleben Monat 24 (KM-Schätzer, [95%-KI])	62,6 [42,1; 77,7]	62,5 [47,8; 74,1]
Gesamtüberleben Monat 27 (KM-Schätzer, [95%-KI])	62,6 [42,1; 77,7]	62,5 (47,8; 74,1)
Gesamtüberleben Monat 30 (KM-Schätzer, [95%-KI])	62,6 [42,1; 77,7]	62,5 (47,8; 74,1)
Gesamtüberleben Monat 33 (KM-Schätzer, [95%-KI])	41,8 [9,9; 71,9]	57,7 (41,1; 71,1)
Gesamtüberleben Monat 36 (KM-Schätzer, [95%-KI])	41,8 [9,9; 71,9]	57,7 [41,1; 71,1]
Gesamtüberleben Monat 39 (KM-Schätzer, [95%-KI])	41,8 [9,9; 71,9]	48,1 (26,1; 67,0)
Gesamtüberleben Monat 54 (KM-Schätzer, [95%-KI])	k. A.	48,1 [26,1; 67,0]

k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; KM-Schätzer: Kaplan-Meier-Schätzer; n: Anzahl der Ereignisse; N: Patienten gesamt; n. b.: nicht bestimmbar.
a: Gründe für Zensierungen: Patienten am Leben n=40.
b: Gründe für Zensierungen: Patienten am Leben n=34.
Quelle: CCTL019B2101J Studienbericht 2015 Tabellen 14.2-1.6, 14.2-1.7; Studienbericht 2017 Tabellen 14.2-1.6, 14.2-1.7.

CCTL019B2101J Interim CSR (analysis cut-off date:30NOV2015)

Figure 14.2-1.5 (Page 1 of 1)
Kaplan-Meier plot of overall survival (OS) for Non-CNS3 ALL patients
(Full analysis set)

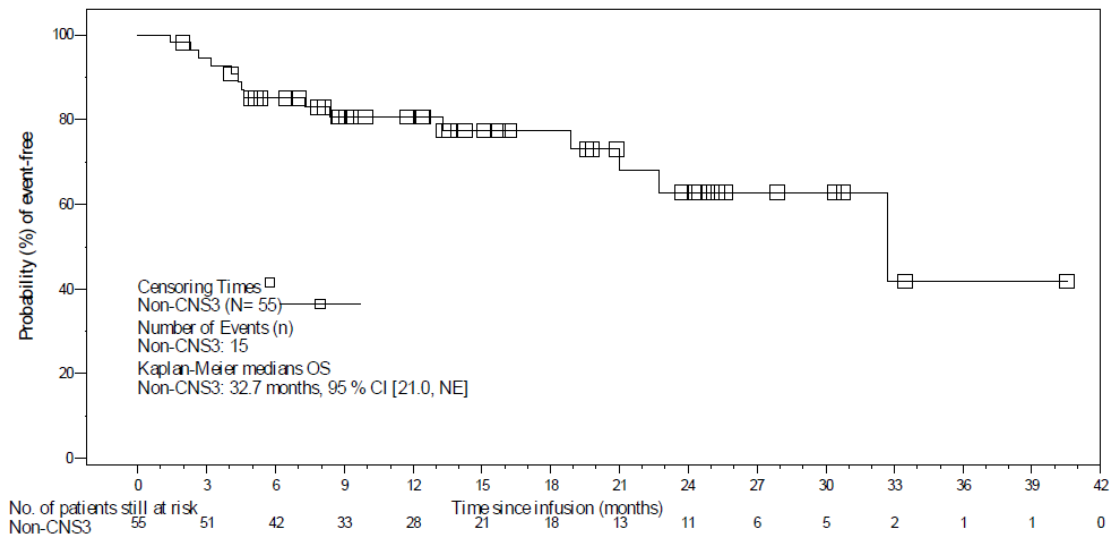


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Darstellung für Endpunkt **Gesamtüberleben** aus Studie **PEDICAR** mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Datenschnitt 30. November 2015

CCTL019B2101J Interim CSR 2 (analysis cut-off date:30JAN2017)

Figure 14.2-1.5 (Page 1 of 1)
Kaplan-Meier plot of overall survival (OS) for Non-CNS3 ALL patients
(Full analysis set)

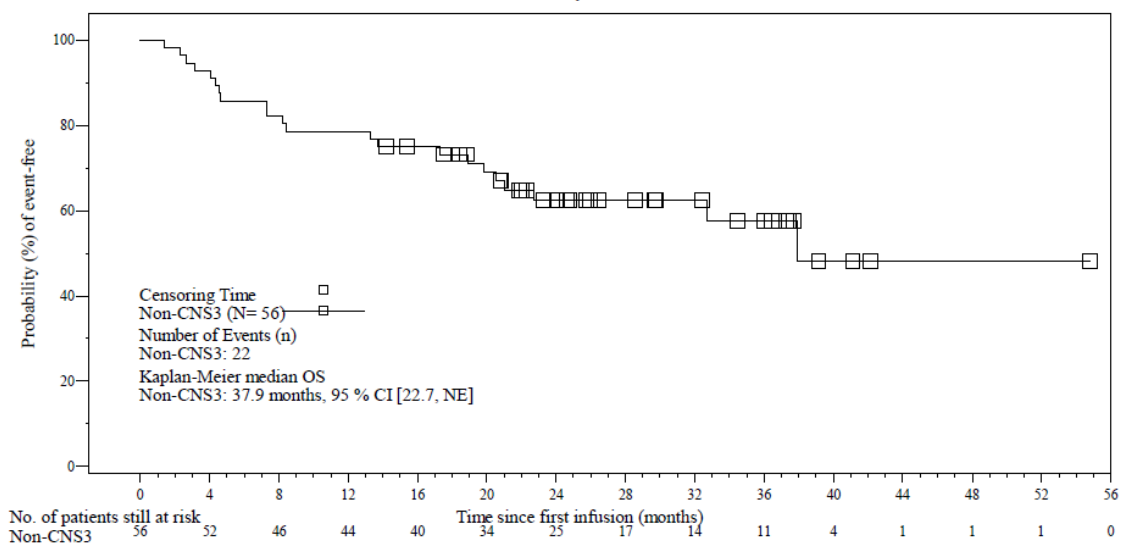


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Darstellung für Endpunkt **Gesamtüberleben** aus Studie **PEDICAR** mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Datenschnitt 30. Januar 2017

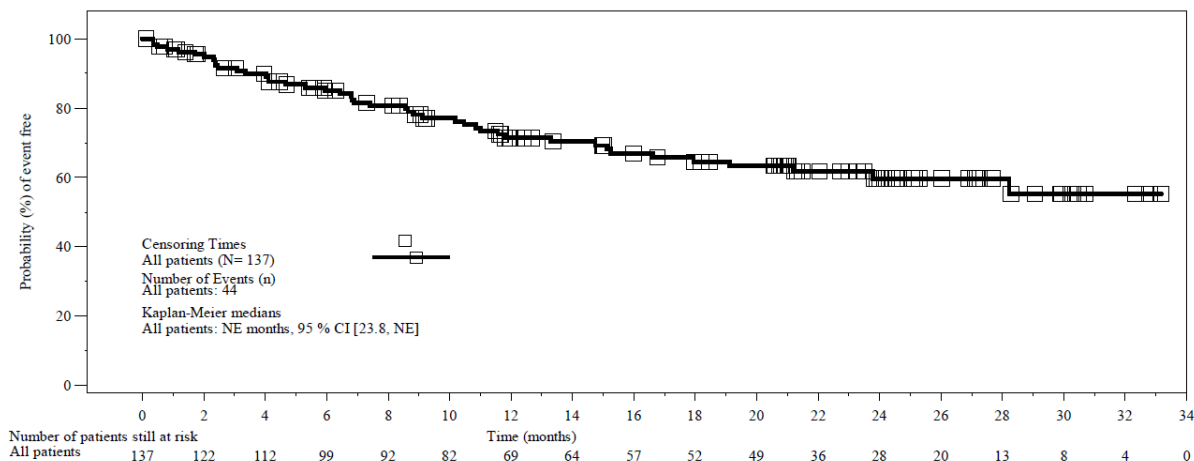
Tabelle 4-41: Ergebnisse für den Endpunkt **Gesamtüberleben** aus gepoolten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tisagenlecleucel
ELIANA und ENSIGN	B2202 (Apr 2018) + B2205J (Okt 2017) N=137
Ereignisse – n (%)	44 (32,1)
Maximale Beobachtungsdauer (Monate)	33,2
Mediane Beobachtungsdauer (Monate)	12,42
OS Median in Monaten; [95%-KI]	n. b. [23,8; n. b.]
Gesamtüberleben Monat 3 (KM-Schätzer, [95%-KI])	91,6 [85,3; 95,2]
Gesamtüberleben Monat 6 (KM-Schätzer, [95%-KI])	85,1 [77,6; 90,2]
Gesamtüberleben Monat 9 (KM-Schätzer, [95%-KI])	78,0 [69,6; 84,4]
Gesamtüberleben Monat 12 (KM-Schätzer, [95%-KI])	71,4 [62,3; 78,7]
Gesamtüberleben Monat 15 (KM-Schätzer, [95%-KI])	69,2 [59,9; 76,9]
Gesamtüberleben Monat 18 (KM-Schätzer, [95%-KI])	64,6 [54,7; 72,8]
Gesamtüberleben Monat 21 (KM-Schätzer, [95%-KI])	63,3 [53,3; 71,7]
Gesamtüberleben Monat 24 (KM-Schätzer, [95%-KI])	59,7 [49,0; 68,9]
Gesamtüberleben Monat 27 (KM-Schätzer, [95%-KI])	59,7 [49,0; 68,9]
Gesamtüberleben Monat 30 (KM-Schätzer, [95%-KI])	55,1 [41,7; 66,7]
Gesamtüberleben Monat 33 (KM-Schätzer, [95%-KI])	55,1 [41,7; 66,7]
k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; KM-Schätzer: Kaplan-Meier-Schätzer; n: Anzahl der Ereignisse; N: Patienten gesamt; n. b.: nicht bestimmbar.	
Quelle: CCTL019B2202 April 2018 / CCTL019B2205J Oktober 2017 Zusatzauswertungen Tabelle gd_2018_pool_t1_4_1.	

GermanDossier pedALL CCTL019B2202 - cut-off date: 13APR2018, CCTL019B2205J - cut-off date: 06Oct2017

Figure 1.3.1 (Page 3 of 3)
Kaplan-Meier plot of overall survival (OS) in Study B2202 B2205J - Updated
Full analysis set

Study: B2202+B2205J



- Data cutoffs: B2202: 13-Apr-2018; B2205J: 6-Oct-2017
- Full analysis set (FAS) = All patients who received an infusions of CTL019
- Time is relative to infusion, 1 month = 30.4375 days.

Abbildung 12: Kaplan-Meier-Darstellung für Endpunkt **Gesamtüberleben** aus gepoolten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel – **ELIANA** (April 2018) + **ENSIGN** (Oktober 2017)

Tabelle 4-42: Ergebnisse für den Endpunkt **Gesamtüberleben** aus den Studie **ELIANA** und **ENSIGN** mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Patienten mit CR/CRi)

Studie	Tisagenlecleucel			
	Patienten mit CR/CRi			
	ELIANA Datenschnitt 13. April 2018 N=79	ENSIGN Datenschnitt 6. Oktober 2017 N=58	PEDICAR Datenschnitt 30. Januar 2017 N=56	B2202 (Apr 2018) + B2205J (Okt 2017) N=137
Ereignisse– n/N' (%)	15/65 (23,1)	7/35 (20,0)	19/53 (35,8)	22/100 (22,0)
Maximale Beobachtungsdauer (Monate)	33,1	33,2	54,8	33,2
Mediane Beobachtungsdauer (Monate)	20,80	9,26	22,7	17,95
Zensierungen; n (%)	50 (76,9) ^a	28 (80,0) ^b	34 (64,2) ^c	78 (78,0) ^d
OS Median in Monaten; (95%-KI)	n. b. [28,2; n. b.]	n. b. [14,8; n. b.]	n. b. [32,7; n. b.]	n. b. [28,2; n. b.]
Gesamtüberleben Monat 3 (KM-Schätzer, [95%-KI])	100,0 [100,0; 100,0]	100,0 [100,0; 100,0]	98,1 [87,4; 99,7]	100,0 [100,0; 100,0]

Gesamtüberleben Monat 6 (KM-Schätzer, [95%-KI])	100,0 [100,0; 100,0]	93,8 [77,3; 98,4]	90,6 [78,8; 96,0]	97,9 [92,0; 99,5]
Gesamtüberleben Monat 9 (KM-Schätzer, [95%-KI])	95,2 [85,8; 98,4]	85,9 [66,5; 94,5]	83,0 [69,9; 90,8]	92,3 [84,4; 96,2]
Gesamtüberleben Monat 12 (KM-Schätzer, [95%-KI])	87,1 [75,8; 93,3]	80,9 [59,3; 91,8]	83,0 [69,9; 90,8]	84,9 [75,4; 91,0]
Gesamtüberleben Monat 15 (KM-Schätzer, [95%-KI])	85,4 [73,7; 92,1]	73,5 [48,0; 87,9]	79,2 [65,7; 87,9]	82,2 [72,1; 88,9]
Gesamtüberleben Monat 18 (KM-Schätzer, [95%-KI])	79,7 [66,9; 87,9]	66,2 [39,2; 83,4]	77,3 [63,4; 86,4]	76,2 [65,1; 84,2]
Gesamtüberleben Monat 21 (KM-Schätzer, [95%-KI])	77,6 [64,3; 86,4]	66,2 [39,2; 83,4]	68,5 [53,7; 79,5]	74,6 [63,2; 82,9]
Gesamtüberleben Monat 24 (KM-Schätzer, [95%-KI])	74,8 [60,7; 84,4]	66,2 [39,2; 83,4]	66,0 [50,9; 77,4]	72,6 [60,7; 81,4]
Gesamtüberleben Monat 27 (KM-Schätzer, [95%-KI])	74,8 [60,7; 84,4]	66,2 [39,2; 83,4]	66,0 [50,9; 77,4]	72,6 [60,7; 81,4]
Gesamtüberleben Monat 30 (KM-Schätzer, [95%-KI])	65,4 [41,8; 81,4]	66,2 [39,2; 83,4]	66,0 [50,9; 77,4]	66,5 [49,5; 79,0]
Gesamtüberleben Monat 33 (KM-Schätzer, [95%-KI])	65,4 [41,8; 81,4]	66,2 [39,2; 83,4]	60,9 [43,6; 74,4]	66,5 [49,5; 79,0]
Gesamtüberleben Monat 36 (KM-Schätzer, [95%-KI])	n. b.	n. b.	60,9 [43,6; 74,4]	k. A.
Gesamtüberleben Monat 39 (KM-Schätzer, [95%-KI])	n. b.	n. b.	50,8 [27,3; 70,2]	k. A.
Gesamtüberleben Monat 42 (KM-Schätzer, [95%-KI])	n. b.	n. b.	50,8 [27,3; 70,2]	k. A.
Gesamtüberleben Monat 45 (KM-Schätzer, [95%-KI])	n. b.	n. b.	50,8 [27,3; 70,2]	k. A.
Gesamtüberleben Monat 48 (KM-Schätzer, [95%-KI])	n. b.	n. b.	50,8 [27,3; 70,2]	k. A.
Gesamtüberleben Monat 51 (KM-Schätzer, [95%-KI])	k. A.	k. A.	50,8 [27,3; 70,2]	k. A.
Gesamtüberleben Monat 54 (KM-Schätzer, [95%-KI])	k. A.	k. A.	50,8 [27,3; 70,2]	k. A.

k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; KM-Schätzer: Kaplan-Meier-Schätzer; n: Anzahl der Ereignisse; N: Patienten gesamt; N': Patienten mit CR oder CRi; n. b.: nicht bestimmbar

a: Gründe für Zensierungen: Patienten am Leben n=46; keine Nachbeobachtung möglich n=4.

b: Gründe für Zensierungen: Patienten am Leben n=21; keine Nachbeobachtung möglich n=7.

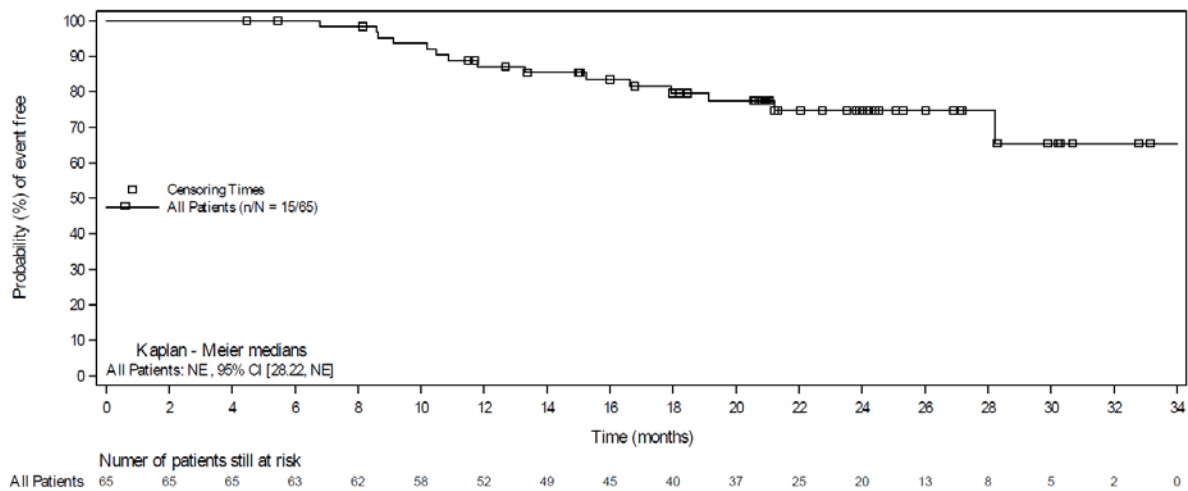
c: Gründe für Zensierungen: Patienten am Leben n=34; keine Nachbeobachtung möglich n=0.

d: Gründe für Zensierungen: Patienten am Leben n=67; keine Nachbeobachtung möglich n=11.

Quelle: CCTL019B2202 Zusatzauswertungen April 2018 gd_2018_b2202_t1_1_2, gd_2018_b2202_t3_1_2a; CCTL019B2205J Zusatzauswertungen Oktober 2017 gd_2018_b2205_t1_1, gd_2018_b2205_t1_3_2a; CCTL019B2101J Zusatzauswertungen Januar 2017 gd_2018_b2101j_t1_1, gd_2018_b2101j_t1_3_2a; CCTL019B2202 April 2018 / CCTL019B2205J Oktober 2017 Zusatzauswertungen Tabelle gd_2018_pool_t1_1_2 (2), gd_2018_pool_t3_1_2a.

CCTL019B2202 GermanDossier pedALL - Analysis cut-off date: 13Apr2018

Figure 1.1.2 (Page 1 of 1)
Kaplan-Meier plot of Overall Survival (OS) for CR/CRi patients
Full analysis set

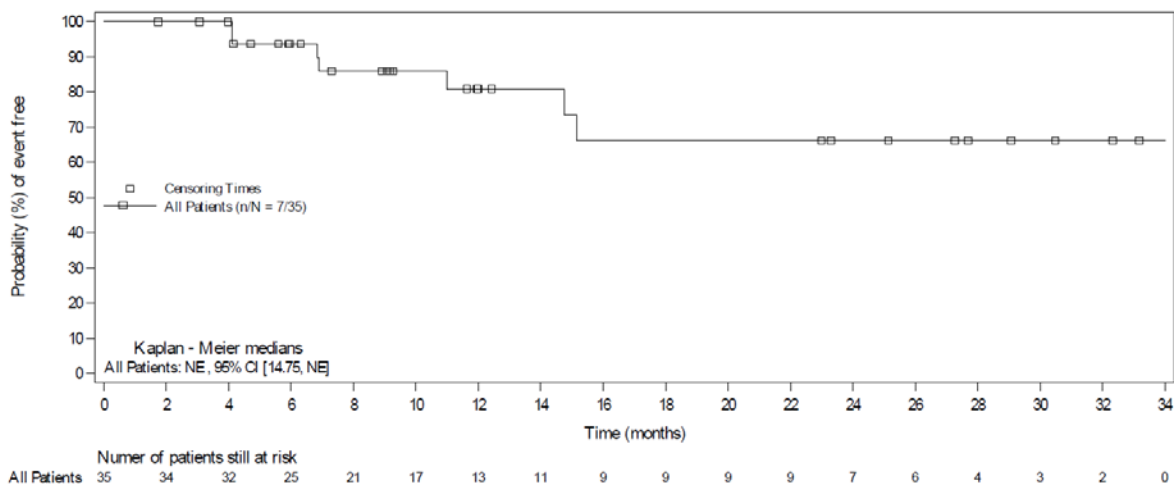


- Full analysis set (FAS) = All patients who received an infusion of CTL019
- Time is relative to onset of remission, 1 month=30.4375 days.

Abbildung 13: Kaplan-Meier-Darstellung für Endpunkt **Gesamtüberleben** aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Patienten mit CR/CRi) – **ELIANA** (Datenschnitt 18. April 2018)

CCTL019B2205J GermanDossier pedALL - Analysis cut-off date: 06Oct2017

Figure 1.1 (Page 1 of 1)
Kaplan-Meier plot of overall survival (OS) for CR/CRi patients
Full analysis set



- Full analysis set = All patients who received an infusion of CTL019

Abbildung 14: Kaplan-Meier-Darstellung für Endpunkt **Gesamtüberleben** aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Patienten mit CR/CRi) – **ENSIGN** (Datenschnitt 6. Oktober 2017)

CCTL019B2101J GermanDossier pedALL - Analysis cut-off date: 30Jan2017

Figure 1.1 (Page 1 of 1)
Kaplan-Meier plot of overall survival (OS) for non-CNS3 patients by CR/CRi response
(Full analysis set)

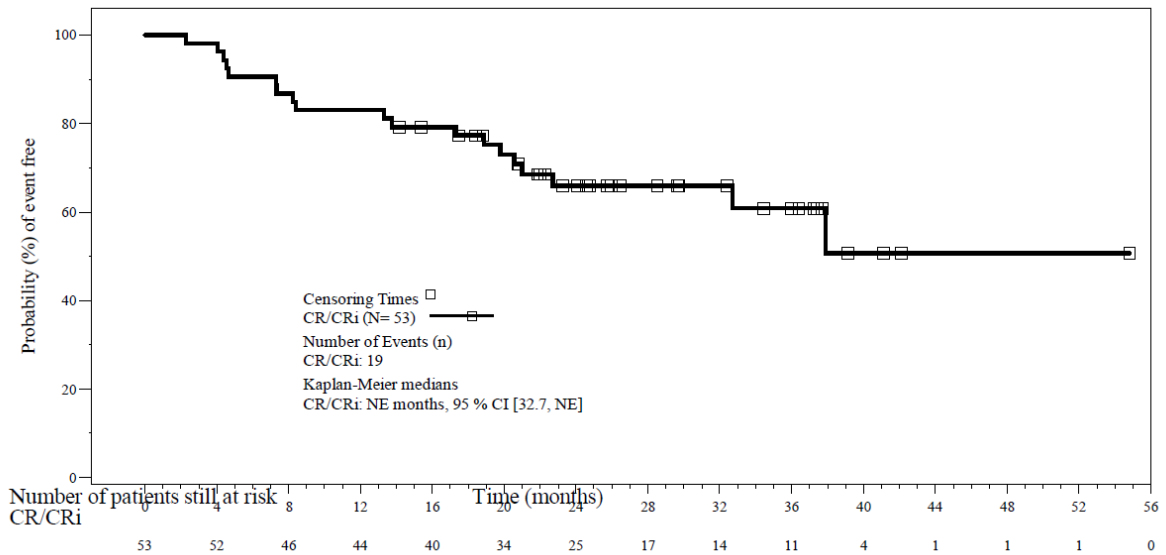
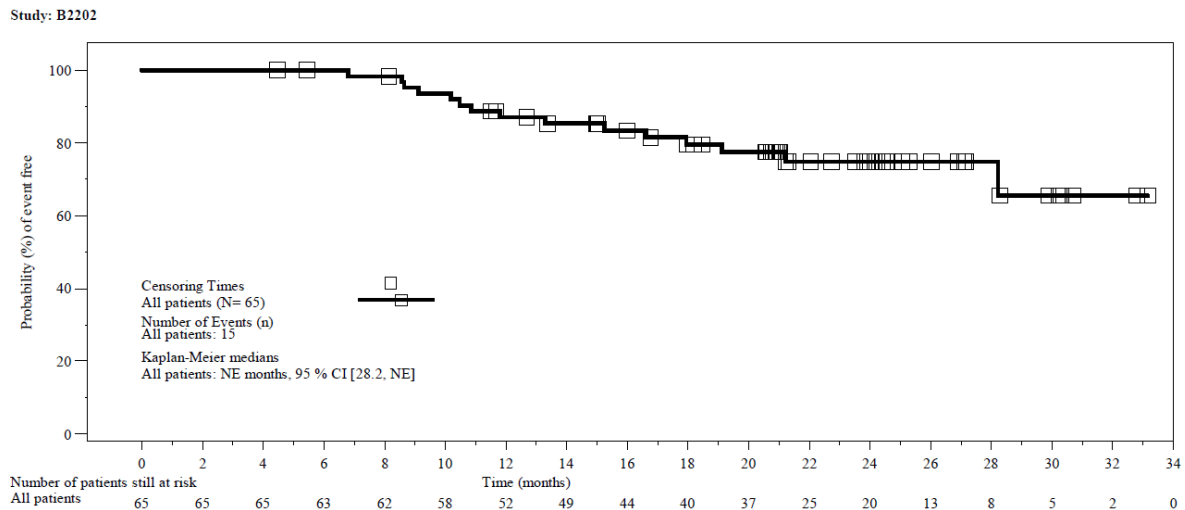


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Darstellung für Endpunkt **Gesamtüberleben** aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Patienten mit CR/CRi) – **PEDICAR** (Datenschnitt 31. Januar 2017)

GermanDossier pedALL CTL019B2202 - cut-off date: 13APR2018, CTL019B2205J - cut-off date: 06Oct2017

Figure 1.1.2 (Page 1 of 3)
Overall survival (OS) for CR/Cri patients in Study B2202 and B2205J
Full analysis set



- Data cutoffs: B2202: 13-Apr-2018; B2205J: 6-Oct-2017

- Full analysis set (FAS) = All patients who received an infusions of CTL019

Abbildung 16: Kaplan-Meier-Darstellung für Endpunkt **Gesamtüberleben** aus gepoolten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Patienten mit CR/CRi) – **ELIANA** (April 2018) + **ENSIGN** (Oktober 2017)

Das mediane Gesamtüberleben war im aktuellsten Datenschnitt der Studie **ELIANA** nicht erreicht. Zu Monat 12 waren noch 76,4 % der Patienten am Leben. In der Studie **ENSIGN** lag das mediane Gesamtüberleben bei 23,8 Monaten. Zu Monat 12 waren noch 62,6 % der Patienten am Leben. Die gepoolten Daten der beiden Studien ergeben Einjahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 71,4 %. Die mediane Überlebensdauer war nicht bestimmbar.

In der Studie **PEDICAR** lag das mediane Gesamtüberleben zum Datenschnitt 30. Januar 2017 bei 37,9 Monaten. Nach zwölf Monaten waren 78,6 % der Patienten noch am Leben. Nach 24 Monaten traten nur noch wenige Todesfälle auf.

Insgesamt zeigen die Studien konsistente Effekte von Tisagenlecleucel auf das Gesamtüberleben mit einer hohen Einjahres-Überlebenswahrscheinlichkeit.

Vergleich mit historischen KontrollenTabelle 4-43: Ergebnisse des historischen Vergleichs für den Endpunkt **Gesamtüberleben** (nach 12 Monaten)

	Tisagenlecleucel	Komparator	Tisagenlecleucel vs. Komparator
Vergleich mit	Gesamtüberleben nach 12 Monaten, [95%-KI] ^{a,b}	Gesamtüberleben nach 12 Monaten, [95%-KI] ^a	HR [95%-KI] p-Wert ^a
<i>Blinatumomab mit oder ohne nachfolgende alloSZT</i>			
Von Stackelberg 2016	N=137	N=70	
	71 [63,2; 79,9] ^c	36,9 [26,3; 51,7]	0,35 [0,229; 0,536] <0,0001
Locatelli 2017	N=137	N=40	
	71 [63,2; 79,9] ^c	41,2 [26; 65,3]	0,404 [0,229; 0,711] 0,0017
<i>CEC mit oder ohne nachfolgende alloSZT</i>			
gepoolt	N=137	N=74	
	71 [63,2; 79,9] ^c	32,1 [22,3; 46,1]	0,268 [0,176; 0,407] <0,0001
<i>Clofarabin-Monotherapie mit oder ohne nachfolgende alloSZT</i>			
Jeha 2006	N=137	N=61	
	71 [63,2; 79,9] ^c	24,6 [15,8; 38,2]	0,212 [0,14; 0,321] <0,0001
<i>Salvage-Therapie mit oder ohne alloSZT</i>			
Von Stackelberg 2011	N=137	N=51	
	71 [63,2; 79,9] ^c	11,8 [5,5; 24,9]	0,179 [0,117; 0,273] <0,0001
KI: Konfidenzintervall; n. b.: nicht bestimmbar; RR: Relatives Risiko			
a: Ergebnisse des naiven Vergleichs			
b: Angaben zu Tisagenlecleucel basieren auf der gepoolten Analyse der Studien ELIANA (Datenschnitt 31. Dezember 2017) und ENSIGN (Datenschnitt 6. Oktober 2017).			
c: Berechnung der Konfidenzintervalle auf Basis der Survit Function in R (Konfidenzintervalle der Hauptauswertung wurden mithilfe der Greenwood-Formel berechnet; daraus ergeben sich Abweichungen im Konfidenzintervall)			
Quelle: Evidera 2018 (51); Korrektur OS-Daten Evidera 2018 (75).			

Tabelle 4-44: Ergebnisse für den Endpunkt **Gesamtüberleben** (medianes Gesamtüberleben)

	Tisagenlecleucel	Komparator
Vergleich mit	Medianes Gesamtüberleben	Medianes Gesamtüberleben
<i>Blinatumomab mit oder ohne nachfolgende alloSZT</i>		
Von Stackelberg 2016	N=137	N=70
	Nicht erreicht	7,5 Monate
Locatelli 2017	N=137	N=40
	Nicht erreicht	Keine Angabe
<i>CEC mit oder ohne nachfolgende alloSZT</i>		
Hijiya 2011	N=137	N=74
	Nicht erreicht	10,7 Wochen
Locatelli 2009	Nicht erreicht	7 Monate
Miano 2012	Nicht erreicht	4,1 Monate
<i>Clofarabin-Monotherapie mit oder ohne nachfolgende alloSZT</i>		
Jeha 2006	N=137	N=61
	Nicht erreicht	13 Wochen
<i>Salvage-Therapie mit oder ohne alloSZT</i>		
Von Stackelberg 2011	N=137	N=51
	Nicht erreicht	5 Monate
a: Angaben zu Tisagenlecleucel basieren auf der gepoolten Analyse der Studien ELIANA (Datenschnitt 18. April 2018) und ENSIGN (Datenschnitt 6. Oktober 2017).		
Quelle: Von Stackelberg 2016 (11); Locatelli 2017 (12); Jeha 2006 (16); Hijiya 2011 (15); Locatelli 2009 (14); Miano 2012 (13); Von Stackelberg 2011 (17).		

Unter Tisagenlecleucel ist die Überlebenschance nach zwölf Monaten mehr als doppelt so hoch als unter Blinatumomab mit oder ohne SZT, das Mortalitätsrisiko wird um 60 bis 65 % reduziert (HR 0,351 bzw. 0,404). Verglichen mit einer Polychemotherapie bestehend aus Clofarabin, Etoposid und Cyclophosphamid mit oder ohne SZT ist das Zwölfmonatsüberleben unter Tisagenlecleucel ebenfalls mehr als doppelt so hoch, das Mortalitätsrisiko reduziert sich um 73 % (gepoolte Daten; HR 0,268). Im Vergleich zu einer Clofarabin-Monotherapie liegt das Zwölfmonatsüberleben um etwa das Dreifache höher, das Mortalitätsrisiko ist um 79 % niedriger (HR 0,212). Der Vergleich mit verschiedenen Salvage-Regimen zeigt ein etwa fünffach höheres Zwölfmonatsüberleben und ein um 82 % reduziertes Mortalitätsrisiko (HR 0,179). Die medianen Überlebensdauern lagen in den eingeschlossenen Studien bei etwa drei bis acht Monaten (11, 13-17). Unter Tisagenlecleucel wurde das mediane Gesamtüberleben bei einer medianen Beobachtungsdauer von rund 24 Monaten noch nicht erreicht. Dies spricht für eine deutliche Verlängerung der Überlebensdauer durch Tisagenlecleucel. Die Therapien der Vergleichsstudien umfassten in relevantem Umfang auch nachfolgende alloSZT, so dass der Behandlungsvergleich mit Tisagenlecleucel auch den kurativen Ansatz der alloSZT abdeckt.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie **ELIANA** wurde auch in Europa durchgeführt, darunter waren auch deutsche Prüfzentren. Subgruppenanalysen nach Region deuten keinen Unterschied im Behandlungsergebnis an. Von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse wird daher ausgegangen. Die Patienten der Studie **ENSIGN** waren in ihren demographischen Merkmalen und den Merkmalen zur Erkrankung ähnlich denen der **ELIANA**-Studie. Es wird daher auch von einer Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen.

Die Studie **PEDICAR** weicht in ihren Einschlusskriterien von den beiden anderen Studien ab. Die Patientencharakteristika sind daher nicht denen der beiden anderen Studien ähnlich. Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist für diese Studie nicht gesichert, da die Patientencharakteristika der Studie **ELIANA** nicht ausreichend ähnlich waren.

Da die Studien, die in den historischen Vergleich eingehen, in Deutschland relevante Komparatoren untersuchen, wird von einer Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen.

4.3.2.3.3.2 Ansprechrate – 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 4-45: Operationalisierung von **Ansprechrate** – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
B2202 ELIANA	Der primäre Endpunkt der Studie war die Gesamtansprechrate (Overall Response Rate, ORR) nach IRC-Bewertung. Diese war definiert als die Häufigkeit des Erreichens einer CR oder CRi innerhalb von drei Monaten nach Infusion mit Tisagenlecleucel. Das Erreichen einer CR oder CRi wurde nur gewertet, wenn über mindestens 28 Tage kein Rezidiv auftrat. Zusätzlich wird das beste Gesamtansprechen berichtet, das innerhalb von drei Monaten erreicht wurde (zur Klassifizierung des Therapieansprechens siehe Abschnitt 4.2.5.2). Dargestellt werden die absolute Anzahl der Patienten sowie der Anteil in Prozent. Zusätzlich wird für die ORR das 95%-KI angegeben.
B2205J ENSIGN	Der primäre Endpunkt der Studie war die Gesamtansprechrate (Overall Response Rate, ORR) nach IRC-Bewertung. Diese war definiert als die Häufigkeit des Erreichens einer CR oder CRi innerhalb von sechs bzw. drei Monaten nach Infusion mit Tisagenlecleucel. Das Erreichen einer CR oder CRi wurde nur gewertet, wenn über mindestens 28 Tage kein Rezidiv auftrat. Zusätzlich wird das beste Gesamtansprechen berichtet, das innerhalb von drei bzw. sechs Monaten erreicht wurde (zur Klassifizierung des Therapieansprechens siehe Abschnitt 4.2.5.2). Dargestellt werden die absolute Anzahl der Patienten sowie der Anteil in Prozent. Zusätzlich wird für die ORR das 95%-KI angegeben.
B2101J PEDICAR	Berichtet wird die Gesamtansprechrate (Overall Response Rate, ORR). Diese war definiert als die Häufigkeit des Erreichens einer CR oder CRi zu jeder Zeit nach Infusion mit Tisagenlecleucel. Zusätzlich wird das beste erzielte Gesamtansprechen berichtet, das erreicht wurde. Dargestellt werden die absolute Anzahl der Patienten sowie der Anteil in Prozent. Zusätzlich wird für die ORR das 95%-KI angegeben.
Von Stackelberg 2016	Berichtet wird die Gesamtansprechrate (Overall Response Rate, ORR). Diese war definiert als die Häufigkeit des Erreichens einer CR oder CRi. Dargestellt werden die absolute Anzahl der Patienten sowie der Anteil in Prozent.
Locatelli 2017	Berichtet wird die Gesamtansprechrate (Overall Response Rate, ORR). Diese war definiert als die Häufigkeit des Erreichens einer CR oder CRi. Dargestellt werden die absolute Anzahl der Patienten sowie der Anteil in Prozent.
Miano 2012	Berichtet wird die Gesamtansprechrate (Overall Response Rate, ORR). Diese war definiert als die Häufigkeit des Erreichens einer CR oder CRp. Dargestellt werden die absolute Anzahl der Patienten sowie der Anteil in Prozent.
Locatelli 2009	Berichtet wird die Gesamtansprechrate (Overall Response Rate, ORR). Diese war definiert als die Häufigkeit des Erreichens einer CR oder CRp. Dargestellt werden die absolute Anzahl der Patienten sowie der Anteil in Prozent.
Hijiya 2011	Berichtet wird die Gesamtansprechrate (Overall Response Rate, ORR). Diese war definiert als die Häufigkeit des Erreichens einer CR oder CRp. Dargestellt werden die absolute Anzahl der Patienten sowie der Anteil in Prozent.
Jeha 2006	Berichtet wird die Gesamtansprechrate (Overall Response Rate, ORR). Diese war definiert als die Häufigkeit des Erreichens einer CR oder CRp. Dargestellt werden die absolute Anzahl der Patienten sowie der Anteil in Prozent.
Von Stackelberg 2011	Berichtet wird die Gesamtansprechrate (Overall Response Rate, ORR). Diese war definiert als die Häufigkeit des Erreichens einer CR. Dargestellt werden die absolute Anzahl der Patienten sowie der Anteil in Prozent.

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter 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.

Bei allen Studien handelt es sich um einarmige, offene Studien. Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials ist für diese Studien nicht angezeigt.

Der Endpunkt der Ansprechrate ist durch klare und objektiv bestimmbare Kriterien für das Therapieansprechen definiert. In den Studien **ELIANA** und **ENSIGN** wurde das Therapieansprechen außerdem durch ein unabhängiges Bewertungskomitee bestimmt. Es wird daher davon ausgegangen, dass für den Endpunkt der Ansprechrate keine relevante Verzerrung gegeben ist.

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.

Tabelle 4-46: Ergebnisse für Endpunkt **Ansprechrate in 3 bzw. 6 Monaten** aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tisagenlecleucel			
	Datenschnitt 17. August 2016 N=50 (EAS)	Datenschnitt 25. April 2017 N=75	Datenschnitt 31. Dez. 2017 N=79	Datenschnitt 13. April 2018 N=79
	in 3 Monaten	in 3 Monaten	in 3 Monaten	in 3 Monaten
ORR (CR + CRi), n (%); [95%-KI]	41 (82,0) [64,5; 93,3]	61 (81,3) [70,7; 89,4]	64 (81,0) [70,6; 89,0]	65 (82,3) [72,1; 90,0]
Bestes Gesamtansprechen				
CR, n (%)	34 (68,0)	45 (60,0)	47 (59,5)	49 (62,0)
CRi, n (%)	7 (14,0)	16 (21,3)	17 (21,5)	16 (20,3)
Kein Ansprechen, n (%)	4 (8,0)	6 (8,0)	7 (8,9)	7 (8,9)
Unbekannt, n (%)	5 (10,0)	8 (10,7)	8 (10,1)	7 (8,9)
ENSIGN	Datenschnitt 1. Februar 2016 N=29	Datenschnitt 6. Oktober 2017 N=58		
	in 6 Monaten^a	in 3 Monaten		
ORR (CR + CRi), n (%); [95%-KI]	20 (69,0) [43,6; 88,1]	35 (60,3) [46,6; 73,0]		
Bestes Gesamtansprechen				

CR, n (%)	18 (62,1)	28 (48,3)
CRi, n (%)	2 (6,9)	7 (12,1)
Kein Ansprechen, n (%)	7 (24,1)	12 (20,7)
Unbekannt, n (%)	2 (6,9)	11 (19,0)
PEDICAR	Datenschnitt 30. November 2015 N=55	Datenschnitt 30. Januar 2017 N=56
ORR (CR + CRi), n (%); [95%-KI]	52 (94,5) [84,9; 98,9]	53 (94,6) [85,1; 98,9]
Bestes Gesamtansprechen		
CR, n (%)	38 (69,1)	42 (75,0)
CRi, n (%)	14 (25,5)	11 (19,6)
Kein Ansprechen, n (%)	3 (5,5)	3 (5,4)
Unbekannt, n (%)	0	0
ELIANA und ENSIGN	ELIANA (April 2018) + ENSIGN (Okt 2017) N=137	
	in 3 Monaten	
ORR (CR + CRi), n (%); [95%-KI]	100 (73,0) [64,7; 80,2]	
Bestes Gesamtansprechen		
CR, n (%)	77 (56,2)	
CRi, n (%)	23 (16,8)	
Kein Ansprechen, n (%)	19 (13,9)	
Unbekannt, n (%)	18 (13,1)	
<p>CR: Complete Remission [<i>Komplettremission</i>]; CRi: Complete Remission with incomplete Blood Count Recovery [<i>Komplettremission mit unvollständiger Erholung der Blutwerte</i>]; EAS: Efficacy Analysis Set [<i>Auswertungspopulation zur Wirksamkeitsanalyse</i>]; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Patienten gesamt; ORR: Overall Response Rate [<i>Gesamtansprechrage</i>].</p> <p>a: Die Bewertung des Therapieansprechens erfolgte gemäß Protokoll zunächst für den Sechsmontszeitraum. Für spätere Auswertungen wurde in Analogie zur Studie ELIANA der Dreimonatszeitraum gewählt, um damit ein Poolen der Ergebnisse zu ermöglichen.</p> <p>Quelle: CCTL019B2202 Studienbericht 2016 Tabelle 14.2-1.1; Studienbericht 2017 Tabelle 14.2-1.1; Zusatzauswertungen Dezember 2017 Tabelle gd_2018_b2202_t1_2_2; Zusatzauswertungen April 2018 Tabelle gd_2018_b2202_t1_2_2; CCTL019B2101J Studienbericht 2015 Tabelle 14.2-1.1; Studienbericht 2017 Tabelle 14.2-1.1; CCTL019B2205J Studienbericht 2016 Tabelle 14.2-1.1; Zusatzauswertungen Oktober 2017 Tabelle gd_2018_b2205_t1_2_3a; CCTL019B2202 April 2018/ CCTL019B2205J Oktober 2017 Zusatzauswertungen Tabelle gd_2018_pool_t1_2_5.</p>		

In der Studie **ELIANA** erreichten in der Auswertung des aktuellsten Datenschnitts 82,3 % der Patienten innerhalb von drei Monaten eine Komplettremission (mit oder ohne vollständige

Erholung der Blutwerte). In der Studie **ENSIGN** erreichten 60,3 % der Patienten ein Therapieansprechen innerhalb von drei Monaten. Die gepoolte Auswertung beider Studien ergibt eine Ansprechrate von 73,0 %. In der Studie **PEDICAR** liegt die Ansprechrate bei 94,6 %.

Wird das Therapieansprechen an Tag 28 bewertet, liegen die Ansprechraten zum jeweils aktuellsten Datenschnitt bei 78,5 % in der Studie **ELIANA**, bei 94,6 % in der Studie **PEDICAR** und bei 74,1 % in der Studie **ENSIGN** (ergänzende Darstellung).

Tabelle 4-47: Ergebnisse für Endpunkt **Ansprechrate zu Tag 28** aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ergänzende Darstellung)

Studie	Tisagenlecleucel			
	Datenschnitt 17. August 2016 N=50 (EAS)	Datenschnitt 25. April 2017 N=75	Datenschnitt 31. Dezember 2017 N=79	Datenschnitt 13. April 2018 N=79
Therapieansprechen Tag 28 ± 4				
CR, n (%)	14 (28,0)	23 (30,7)	24 (30,4)	24 (30,4)
CRi, n (%)	28 (56,0)	37 (49,3)	38 (48,1)	38 (48,1)
Kein Ansprechen, n (%)	3 (6,0)	6 (8,0)	6 (7,6)	6 (7,6)
Unbekannt, n (%)	5 (10,0)	9 (12,0)	11 (13,9)	11 (13,9)
ORR (CR + CRi), n (%); [95%-KI]	42 (84,0) [70,9; 92,8]	60 (80,0) [69,2; 88,4]	62 (78,5) [67,8; 86,9]	62 (78,5) [67,8; 86,9]
PEDICAR	Datenschnitt 30. November 2015 N=55	Datenschnitt 30. Januar 2017 N=56		
	Therapieansprechen Tag 28 ± 4			
CR, n (%)	15 (27,3)	16 (28,6)		
Cri, n (%)	37 (67,3)	37 (66,1)		
Kein Ansprechen, n (%)	3 (5,5)	3 (5,4)		
Unbekannt, n (%)	0	0		
ORR (CR + Cri), n (%); [95%-KI]	52 (94,5) [84,9; 98,9]	53 (94,6) [85,1; 98,9]		
ENSIGN	Datenschnitt 1. Februar 2016 N=29	Datenschnitt 6. Oktober 2017 N=58		
	Therapieansprechen Tag 28 ± 4			
CR, n (%)	5 (17,2)	14 (24,1)		
CRi, n (%)	15 (51,7)	29 (50,0)		
Kein Ansprechen, n (%)	5 (17,2)	6 (10,3)		

Unbekannt, n (%)	4 (13,8)	9 (15,5)
ORR (CR + CRi), n (%); [95%-KI]	20 (69,0) [49,2; 84,7]	43 (74,1) ^a [61,0; 84,7]
ELIANA und ENSIGN		
ELIANA (April 2018) + ENSIGN (Okt 2017) N = 137		
Therapieansprechen Tag 28 ± 4		
CR, n (%)		38 (27,7)
CRi, n (%)		67 (48,9)
Kein Ansprechen, n (%)		12 (8,8)
Unbekannt, n (%)		20 (14,6)
ORR (CR + CRi), n (%); [95%-KI]		105 (76,6) [68,7; 83,4]
<p>CR: Complete Remission [Komplettremission]; CRi: Complete Remission with incomplete Blood Count Recovery [Komplettremission mit unvollständiger Erholung der Blutwerte]; EAS: Efficacy Analysis Set [Auswertungspopulation zur Wirksamkeitsanalyse]; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Patienten gesamt; ORR: Overall Response Rate [Gesamtansprechrates].</p> <p>a: 8 Patienten mit CR/CRi nach 28 Tagen waren zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch keine drei Monate seit Infusion vergangen. Diese Patienten wurden für die Auswertung des ORR bzw. des besten Gesamtansprechens nicht als ‚CR/CRi‘ gewertet, sondern als ‚Kein Ansprechen‘, wenn ein Rezidiv in Monat 2 auftrat bzw. als ‚Unbekannt‘ wenn keine Bestätigung des CR nach Monat 1 vorlag.</p> <p>Quelle: CCTL019B2202 Studienbericht 2016 Tabelle 14.2-1.5; Studienbericht 2017 Tabelle 14.2-1.5; Zusatzauswertungen Dezember 2017 Tabelle gd_2018_b2202_t1_10_7; Zusatzauswertungen April 2018 Tabelle gd_2018_b2202_t1_10_7; CCTL019B2101J Studienbericht 2015 Tabelle 14.2-1.1; Studienbericht 2017 Tabelle 14.2-1.1; CCTL019B2205J Studienbericht 2016 Tabelle 14.2-1.5; Zusatzauswertungen Oktober 2017 Tabelle gd_2018_b2205_t1_10_17; CCTL019B2202 April 2018 / CCTL019B2205J Oktober 2017 Zusatzauswertungen Tabelle gd_2018_pool_req1_t22.</p>		

Vergleich mit historischen Kontrollen

Tabelle 4-48: Ergebnisse des historischen Vergleichs für den Endpunkt **Ansprechrates**

	Tisagenlecleucel	Komparator	Tisagenlecleucel vs. Komparator
Vergleich mit	Gesamtansprechrates ORR^{a,b}, n (%)	Gesamtansprechrates ORR^a, n (%)	OR [95%-KI] p-Wert^a
<i>Blinatumomab mit oder ohne nachfolgende alloSZT</i>			
Von Stackelberg	N=137	N=70	
2016	100 (73)	27 (38,6)	4,304 [2,335; 7,933] <0,0001
Locatelli	N=137	N=40	

2017	100 (73)	25 (62,5)	1,622 [0,771; 3,409] 0,2022
CEC mit oder ohne nachfolgende alloSZT			
Hijiya 2011; Locatelli 2009; Miano 2012 (gepoolt)	N=137	N=74	
	100 (73)	36 (48,6)	2,853 [1,579; 5,155] 0,0005
Clofarabin-Monotherapie mit oder ohne nachfolgende alloSZT			
Jeha 2006	N=137	N=61	
	100 (73)	12 (19,7)	11,036 [5,29; 23,024] <0,0001
Salvage-Therapie mit oder ohne alloSZT			
Von Stackelberg 2011	N=137	N=51	
	100 (73)	16 (31,4)	5,912 [2,931; 11,923] <0,0001
KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ansprechen; OR: Odds Ratio; ORR: Overall Response Rate [Gesamtansprechrage]. a: Ergebnisse des naiven Vergleichs b: Angaben zu Tisagenlecleucel basieren auf der gepoolten Analyse der Studien ELIANA (Datenschnitt 31. Dezember 2017) und ENSIGN (Datenschnitt 6. Oktober 2017). Quelle: Evidera 2018 (51).			

Im Vergleich zu Blinatumomab bzw. einer CEC-Polychemotherapie erreichen unter Tisagenlecleucel etwa 1,5- bis zweimal mehr Patienten ein Therapieansprechen. Die OR liegen bei 1,622 bis 4,304 für den Vergleich mit Blinatumomab und bei 2,853 für den Vergleich mit CEC. Der Vergleich mit einer Clofarabin-Monotherapie bzw. verschiedenen Salvage-Regimen ergibt eine zwei- bis dreifache Erhöhung der Ansprechrage mit OR von 11,036 bzw. 5,912. Die Therapien der Vergleichsstudien umfassten in relevantem Umfang auch nachfolgende alloSZT, so dass der Behandlungsvergleich mit Tisagenlecleucel auch den kurativen Ansatz der alloSZT abdeckt.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie **ELIANA** wurde auch in Europa durchgeführt, darunter waren auch deutsche Prüfzentren. Subgruppenanalysen nach Region deuten keinen Unterschied im Behandlungsergebnis an. Von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse wird daher ausgegangen. Die Patienten der Studie **ENSIGN** waren in ihren demographischen Merkmalen und den Merkmalen zur Erkrankung ähnlich denen der **ELIANA**-Studie. Es wird daher auch von einer Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen.

Die Studie **PEDICAR** weicht in ihren Einschlusskriterien von den beiden anderen Studien ab. Die Patientencharakteristika sind daher nicht denen der beiden anderen Studien ähnlich. Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist für diese Studie nicht gesichert, da die Patientencharakteristika der Studie **ELIANA** nicht ausreichend ähnlich waren

Da die Studien, die in den historischen Vergleich eingehen, in Deutschland relevante Komparatoren untersuchen, wird von einer Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen.

4.3.2.3.3 Minimale Resterkrankung – 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 4-49: Operationalisierung von **Minimale Resterkrankung** – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
B2202 ELIANA	Bei Patienten mit CR oder CRi wurde zusätzlich der MRD-Status ausgewertet. Folgende MRD-Kategorien waren definiert: MRD negativ: <0,01 % Blastenanteil MRD 0,01 bis <5 % Blastenanteil MRD \geq 5 % Blastenanteil MRD nicht verfügbar Dargestellt werden die absolute Anzahl der Patienten sowie der Anteil in Prozent. Zusätzlich wird für den Anteil der MRD-negativen Patienten das 95%- bzw. 98,8 %-KI angegeben.
B2205J ENSIGN	Bei Patienten mit CR oder CRi wurde zusätzlich der MRD-Status ausgewertet. Folgende MRD-Kategorien waren definiert: MRD negativ: <0,01 % Blastenanteil MRD 0,01 bis <5 % Blastenanteil MRD \geq 5 % Blastenanteil MRD nicht verfügbar Dargestellt werden die absolute Anzahl der Patienten sowie der Anteil in Prozent. Zusätzlich wird für den Anteil der MRD-negativen Patienten das 95%- bzw. 98,8 %-KI angegeben.
B2101J PEDICAR	Bei Patienten mit CR oder CRi wurde zusätzlich der MRD-Status ausgewertet. Folgende MRD-Kategorien waren definiert: MRD negativ: <0,01 % Blastenanteil MRD 0,01 bis <5 % Blastenanteil MRD \geq 5 % Blastenanteil MRD nicht verfügbar Dargestellt werden die absolute Anzahl der Patienten sowie der Anteil in Prozent. Zusätzlich wird für den Anteil der MRD-negativen Patienten das 95%- bzw. 98,8 %-KI angegeben.
Von Stackelberg 2016	Nicht zutreffend.
Locatelli 2017	Nicht zutreffend.
Miano 2012	Nicht zutreffend.
Locatelli 2009	Nicht zutreffend.
Hijiya 2011	Nicht zutreffend.
Jeha 2006	Nicht zutreffend.
Von Stackelberg 2011	Nicht zutreffend.

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter 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.

Bei allen Studien handelt es sich um einarmige, offene Studien. Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials ist für diese Studien nicht angezeigt.

Der Endpunkt der Minimalen Resterkrankung ist durch klare und objektiv bestimmbare Kriterien für das Therapieansprechen definiert. In den Studien **ELIANA** und **ENSIGN** wurde das Therapieansprechen außerdem durch ein unabhängiges Bewertungskomitee bestimmt. Es wird daher davon ausgegangen, dass für den Endpunkt der Minimalen Resterkrankung keine relevante Verzerrung gegeben ist.

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.

Tabelle 4-50: Ergebnisse für Endpunkt **Minimale Resterkrankung** aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tisagenlecleucel			
	Datenschnitt 17. August 2016 N=50 (EAS)	Datenschnitt 25. April 2017 N=75	Datenschnitt 31. Dezember 2017 N=79	Datenschnitt 13. April 2018 N=79
CR oder CRi (in 3 Monaten), n (%); [98,8%-KI]* bzw. [95%-KI]**	41 (82,0) [64,5; 93,3]*	61 (81,3) [70,7; 89,4]**	64 (81,0) [70,6; 89,0]**	65 (82,3) [72,1; 90,0]**
mit MRD negativ (<0,01 %), n (%); [98,8%-KI]* bzw. [95%- KI]**	41 (82,0) [64,5; 93,3]*	61 (81,3) [70,7; 89,4]**	63 (79,7) [69,2; 88,0]**	64 (81,0) [70,6; 89,0]**
mit MRD 0,01 bis <5 %, n (%)	0	0	0	0
mit MRD ≥5 %, n (%)	0	0	0	0
MRD nicht verfügbar, n (%); [95%-KI]	0	0	1 (1,3) k. A.	1 (1,3) k. A.
CR + CRi (Tag 28 ± 4), n (%); [95%-KI]	42 (84,0) [70,9; 92,8]	60 (80,0) [69,2; 88,4]	62 (78,5) [67,8; 86,9]	62 (78,5) [67,8; 86,9]
mit MRD negativ (<0,01 %), n (%); [95%-KI]	41 (82,0) [68,6; 91,4]	59 (78,7) [67,7; 87,3]	60 (75,9) [65,0; 84,9]	60 (75,9) [65,0; 84,9]
mit MRD 0,01 bis <5%, n (%)	0	0	0	0
mit MRD ≥5 %, n (%)	0	0	0	0
MRD nicht verfügbar, n (%); [95%-KI]	1 (2,0) k. A.	1 (1,3) k. A.	2 (2,5) k. A.	2 (2,5) k. A.

ENSIGN	Datenschnitt 1. Februar 2016 N=29	Datenschnitt 6. Oktober 2017 N=58
CR oder CRi n (%); [95%-KI]	in 6 Monaten 20 (69,0) [49,2; 84,7]	in 3 Monaten 35 (60,3) ^a [46,6; 73,0]
mit MRD negativ (<0,01 %), n (%); [95%-KI]	18 (62,1) [42,3; 79,3]	33 (56,9) [43,2; 69,8]
mit MRD 0,01 bis <5%, n (%); [95%-KI]	2 (6,9) [0,8; 22,8]	2 (3,4) k. A.
mit MRD ≥5 %, n (%); [95%-KI]	0 [0,0; 11,9]	0
MRD nicht verfügbar; n (%); [95%-KI]	0 [0,0; 11,9]	0
CR + CRi (Tag 28 ± 4), n (%); [95%-KI]	20 (69,0) [49,2; 84,7]	43 (74,1) [61,0; 84,7]
mit MRD negativ (<0,01 %), n (%); [95%-KI]	16 (55,2) [35,7; 73,6]	38 (65,5) [51,9; 77,5]
mit MRD 0,01 bis <5%, n (%); [95%-KI]	1 (3,4) [0,1; 17,8]	1 (1,7) k. A.
mit MRD ≥5 %, n (%); [95%-KI]	1 (3,4) [0,1; 17,8]	1 (1,7) k. A.
MRD nicht verfügbar; n (%); [95%-KI]	2 (6,9) [0,8; 22,8]	3 (5,2) k. A.
PEDICAR	Datenschnitt 30. November 2015 N=55	Datenschnitt 30. Januar 2017 N=56
CR + CRi, n (%); [95%-KI]	52 (94,5) [84,9; 98,9]	53 (94,6) [85,1; 98,9]
MRD negativ (<0,01 %), n (%); [95%-KI]	49 (89,1) [77,8; 95,9]	50 (89,3) [78,1; 96,0]
MRD 0,01 bis <5%, n (%); [95%-KI]	3 (5,5) [1,1; 15,1]	3 (5,4) [1,1; 14,9]
MRD ≥5 %, n (%)	0	0
MRD nicht verfügbar; n (%)	0	0
CR oder CRi (Tag 28 ± 4), n (%); [95%-KI]	52 (94,5) [84,9; 98,9]	53 (94,6) [85,1; 98,9]
MRD negativ (<0,01 %), n (%); [95%-KI]	47 (85,5) [73,3; 93,5]	48 (85,7) [73,8; 93,6]
MRD 0,01 bis <5%, n (%); [95%-KI]	5 (9,1) [3,0; 20,0]	5 (8,9) [3,0; 19,6]
MRD ≥5 %, n (%)	0	0

MRD nicht verfügbar, n (%)	0	0
ELIANA und ENSIGN	ELIANA (Apr 2018) + ENSIGN (Okt 2017) N=137	
CR oder CRi in 3 Monaten, n (%); [95%-KI]	100 (73,0) [64,7; 80,2]	
mit MRD negativ (<0,01 %), n (%); [95%-KI]	97 (70,8) [62,4; 78,3]	
mit MRD 0,01 bis <5%, n (%); [95%-KI]	2 (1,5)	
MRD ≥5 %, n (%); [95%-KI]	0	
MRD nicht verfügbar, n (%); [95%-KI]	1 (0,7)	
CR oder CRi (Tag 28 ± 4), n (%) ; [95%-KI]	105 (76,6) [68,7; 83,4]	
mit MRD negativ (<0,01 %), n (%); [95%-KI]	98 (71,5) [63,2; 78,9]	
mit MRD 0,01 bis <5%, n (%); [95%-KI]	1 (0,7)	
mit MRD ≥5 %, n (%); [95%-KI]	1 (0,7)	
MRD nicht verfügbar, n (%); [95%-KI]	5 (3,6)	
<p>CR: Complete Remission [<i>Komplettremission</i>]; CRi: Complete Remission with incomplete Blood Count Recovery [<i>Komplettremission mit unvollständiger Erholung der Blutwerte</i>]; EAS: Efficacy Analysis Set [<i>Auswertungspopulation zur Wirksamkeitsanalyse</i>]; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MRD: Minimal Residual Disease [<i>Minimale Resterkrankung</i>]; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Patienten gesamt; n. b.: nicht bestimmbar.</p> <p>a: 8 Patienten mit CR/CRi nach 28 Tagen waren zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch keine drei Monate vergangen. Diese Patienten wurden für die Auswertung des ORR bzw. des besten Gesamtansprechens nicht als ‚CR/CRi‘ gewertet, sondern als ‚Kein Ansprechen‘, wenn ein Rezidiv in Monat 2 auftrat bzw. als ‚Unbekannt‘ wenn keine Bestätigung des CR nach Monat 1 vorlag.</p> <p>Quelle: CCTL019B2202 Studienbericht 2016 Tabellen 14.2-3.1, 14.2-3.3; Studienbericht 2017 Tabelle 14.2-3.1, 14.2-3.3; Zusatzauswertungen Dezember 2017 Tabellen gd_2018_b2202_t1_10_16, gd_2018_b2202_t1_10_8; Zusatzauswertungen April 2018 Tabellen gd_2018_b2202_t1_10_16, gd_2018_b2202_t1_10_8.</p> <p>CCTL019B2101J Studienbericht 2015 Tabelle 14.2-1.1; Studienbericht 2017 Tabelle 14.2-1.1; CCTL019B2205J Studienbericht 2016 Tabelle 14.2-2.1; Zusatzauswertungen Oktober 2017 Tabellen gd_2018_b2205_t1_10_19; gd_2018_b2205_t1_10_18;</p> <p>CCTL019B2202 April 2018 / CCTL019B2205J Oktober 2017 Zusatzauswertungen Tabellen gd_2018_pool_req1_t24; gd_2018_pool_req1_t23.</p>		

Die Patienten der Studie **ELIANA**, die innerhalb von drei Monaten eine komplette Remission (CR oder CRi) erreicht hatten (82,3 %), wiesen nach diesem Zeitraum auch keinerlei nachweisbare minimale Resterkrankung (MRD-) auf (für einen Patienten war keine Angabe zum MRD-Status verfügbar).

In der **ENSIGN**-Studie konnten 60,3% der Patienten innerhalb von drei Monaten eine komplette Remission erreichen (35/58 Patienten). 33 dieser Patienten hatten zu diesem Zeitpunkt keinerlei nachweisbare minimale Resterkrankung (MRD-). Bei den zwei weiteren Patienten mit kompletter Remission lag die MRD auch unter 5 %.

In der **PEDICAR**-Studie erreichten 53 Patienten (94,6 %) eine komplette Remission, von denen 50 Patienten (89,3 %) MRD-negativ waren. 3 Patienten zeigten eine MRD unter 5 %.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie **ELIANA** wurde auch in Europa durchgeführt, darunter waren auch deutsche Prüfzentren. Subgruppenanalysen nach Region deuten keinen Unterschied im Behandlungsergebnis an. Von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse wird daher ausgegangen. Die Patienten der Studie **ENSIGN** waren in ihren demographischen Merkmalen und den Merkmalen zur Erkrankung ähnlich denen der **ELIANA**-Studie. Es wird daher auch von einer Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen.

Die Studie **PEDICAR** weicht in ihren Einschlusskriterien von den beiden anderen Studien ab. Die Patientencharakteristika sind daher nicht denen der beiden anderen Studien ähnlich. Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist für diese Studie nicht gesichert, da die Patientencharakteristika der Studie **ELIANA** nicht ausreichend ähnlich waren

4.3.2.3.4 Remissionsdauer – 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 4-51: Operationalisierung von **Remissionsdauer** – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
B2202 ELIANA	Die Remissionsdauer war definiert als die Zeit von Erreichen der Komplettremission (CR und CRi) bis zum Rezidiv oder ALL-bedingtem Tod (Definition siehe Tabelle 4-4). Angegeben wird der Kaplan-Meier-Schätzer (KM) für die Remissionsdauer nach 3; 6; 9; 12; 15 und 18 Monaten sowie die mediane Remissionsdauer in Monaten.
B2205J ENSIGN	Die Remissionsdauer war definiert als die Zeit von Erreichen der Komplettremission (CR und CRi) bis zum Rezidiv oder ALL-bedingtem Tod (Definition siehe Tabelle 4-4). Angegeben wird der Kaplan-Meier-Schätzer (KM) für die Remissionsdauer nach 3; 6; 9; 12; 15 und 18 Monaten sowie die mediane Remissionsdauer in Monaten.
B2101J PEDICAR	Die Remissionsdauer war definiert als die Zeit von Erreichen der Komplettremission (CR und CRi) bis zum Rezidiv oder ALL-bedingtem Tod (Definition siehe Tabelle 4-4). Angegeben wird der Kaplan-Meier-Schätzer (KM) für die Remissionsdauer nach 3; 6; 9; 12; 15 und 18 Monaten sowie die mediane Remissionsdauer in Monaten.
Locatelli 2009	Angaben zur Definition der Remissionsdauer waren der Publikation nicht zu entnehmen. Im Dossier dargestellt wird die mediane Remissionsdauer.
Hijjiya 2011	Angaben zur Definition der Remissionsdauer waren der Publikation nicht zu entnehmen. Im Dossier dargestellt wird die mediane Remissionsdauer.
Jeha 2006	Angaben zur Definition der Remissionsdauer waren der Publikation nicht zu entnehmen. Im Dossier dargestellt wird die mediane Remissionsdauer.

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter 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.

Bei allen Studien handelt es sich um einarmige, offene Studien. Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials ist für diese Studien nicht angezeigt.

Die dem Endpunkt der Remissionsdauer zugrundeliegenden Ereignisse ALL-bedingter Tod und Rezidiv sind klar definiert und objektivierbar. In den Studien **ELIANA** und **ENSIGN** erfolgte die Bestimmung außerdem durch ein unabhängiges Bewertungskomitee. Es wird daher davon ausgegangen, dass für den Endpunkt der Remissionsdauer keine relevante Verzerrung gegeben ist.

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.

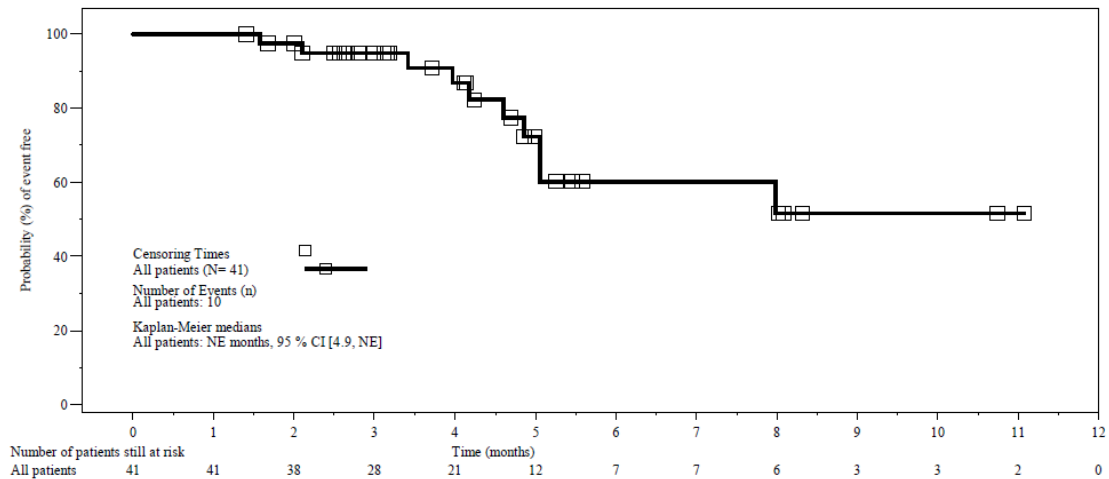
Tabelle 4-52: Ergebnisse für Endpunkt **Remissionsdauer** aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Datenschnitt 17. August 2016 N=50 (EAS)	Datenschnitt 25. April 2017 N=75	Datenschnitt 31. Dezember 2017 N=79	Datenschnitt 13. April 2018 N=79
ELIANA (mit Zensierung bei SZT)				
Ereignisse – n/N' (%)	10/41 (24,4)	17/61 (27,9)	19/65 (29,2)	16/65 (29,2)
Maximale Beobachtungsdauer (Monate)	11,1	19,3	23,5	29,3
Mediane Beobachtungsdauer (Monate)	4,11	7,49	8,61	9,07
Zensierungen; n (%)	31 (75,6) ^a	44 (72,1) ^b	46 (70,8) ^c	46 (70,8) ^d
Median in Monaten; [95%-KI]	n. b. [4,9; n. b.]	n. b. [8,6; n. b.]	n. b. [12,1; n. b.]	n. b. [20,0; n. b.]
Ereignisfreie Patienten zu Monat 3 (KM-Schätzer, [95%-KI])	94,9 [81,0; 98,7]	94,6 [84,2; 98,2]	95,0 [85,4; 98,4]	93,4 [83,4; 97,5]
Ereignisfreie Patienten zu Monat 6 (KM-Schätzer, [95%-KI])	60,2 [35,8; 77,8]	79,5 [65,1; 88,5]	80,0 [66,7; 88,4]	80,3 [67,2; 88,6]
Ereignisfreie Patienten zu Monat 9 (KM-Schätzer, [95%-KI])	51,6 [26,1; 72,2]	58,5 [41,1; 72,5]	65,3 [50,5; 76,6]	66,3 [51,8; 77,4]
Ereignisfreie Patienten zu Monat 12 (KM-Schätzer, [95%-KI])	n. b.	58,5 [41,1; 72,5]	65,3 [50,5; 76,7]	66,3 [51,8; 77,4]
Ereignisfreie Patienten zu Monat 15 (KM-Schätzer, [95%-KI])	k. A.	58,5 [41,1; 72,5]	62,3 [47,1; 74,4]	66,3 [51,8; 77,4]
Ereignisfreie Patienten zu Monat 18 (KM-Schätzer, [95%-KI])	k. A.	58,5 [41,1; 72,5]	62,3 [47,1; 74,4]	66,3 [51,8; 77,4]
Ereignisfreie Patienten zu Monat 21 (KM-Schätzer, [95%-KI])	k. A.	k. A.	62,3 [47,1; 74,4]	62,4 [46,6; 74,7]
Ereignisfreie Patienten zu Monat 24 (KM-Schätzer, [95%-KI])	k. A.	k. A.	n. b.	62,4 [46,6; 74,7]
Ereignisfreie Patienten zu Monat 27 (KM-Schätzer, [95%-KI])	k. A.	k. A.	k. A.	62,4 [46,6; 74,7]
<p>CR: Complete Remission [<i>Komplettremission</i>]; CRi: Complete Remission with incomplete Blood Count Recovery [<i>Komplettremission mit unvollständiger Erholung der Blutwerte</i>]; EAS: Efficacy Analysis Set [<i>Auswertungspopulation zur Wirksamkeitsanalyse</i>]; k. A. keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier-Schätzer; n: Anzahl der Ereignisse; N: Patienten gesamt; N': Patienten mit CR oder CRi; n. b.: nicht bestimmbar; SZT: Stammzelltransplantation.</p> <p>a: Gründe für Zensierungen: Kein Ereignis n=23; keine Bewertung verfügbar n=1; neue Krebstherapie n=3; Stammzelltransplantation n=4.</p> <p>b: Gründe für Zensierungen: Kein Ereignis n=30; keine Bewertung verfügbar n=1; neue Krebstherapie n=6; Stammzelltransplantation n=7.</p> <p>c: Gründe für Zensierungen: Kein Ereignis n=29; keine Bewertung verfügbar n=2; neue Krebstherapie n=7; Stammzelltransplantation n=8.</p> <p>d: Gründe für Zensierungen: Kein Ereignis n=29; keine Bewertung verfügbar n=1; neue Krebstherapie n=8; Stammzelltransplantation n=8.</p>				

Quelle: CCTL019B2202 Studienbericht 2016 Tabelle 14.2-5.1, 14.2-10.5.2; Studienbericht 2017 Tabelle 14.2-6.1, 14.2-10.5; Zusatzauswertungen Dezember 2017 Tabellen gd_2018_b2202_t3_1_2; gd_2018_b2202_t1_6_3; Zusatzauswertungen April 2018 Tabellen gd_2018_b2202_t3_1_2; gd_2018_b2202_t1_6_3.

CCTL019B2202 - Analysis cut-off date: 17AUG2016

Figure 14.2-5.1 (Page 1 of 1)
Kaplan-Meier plot of duration of remission (DOR) censoring HSCT by independent review committee (IRC) assessment
Interim efficacy analysis set

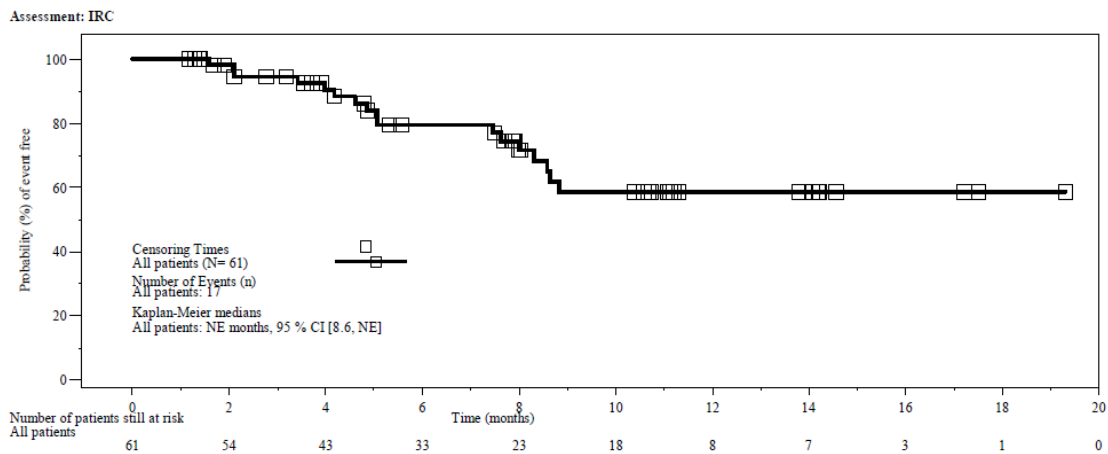


- Interim efficacy analysis set (IEAS) = the first 50 patients who receive CTL019 infusion.
- Only patients who achieved best overall response (BOR) of CR or CRi are included.
- Time is relative to onset of remission, 1 month=30.4375 days.

Abbildung 17: Kaplan-Meier-Darstellung für Endpunkt **Remissionsdauer** aus Studie **ELIANA** mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Datenschnitt 17. August 2016

CCTL019B2202 - Analysis cut-off date: 25APR2017

Figure 14.2-6.1 (Page 2 of 2)
Kaplan-Meier plot of duration of remission (DOR) censoring HSCT by independent review committee (IRC) and local investigator's assessment
Full analysis set

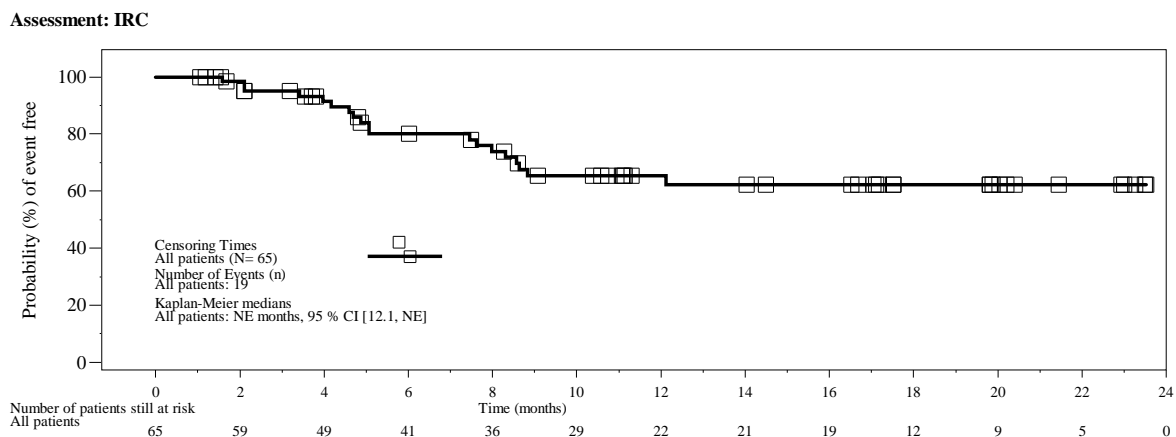


- Full analysis set (FAS) = All patients who received an infusion of CTL019
- Only patients who achieved best overall response (BOR) of CR or CRi are included.
- Time is relative to onset of remission, 1 month=30.4375 days.

Abbildung 18: Kaplan-Meier-Darstellung für Endpunkt **Remissionsdauer** aus Studie **ELIANA** mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Datenschnitt 25. April 2017

CCTL019B2202 GermanDossier pedALL - Analysis cut-off date: 31Dec2017

Figure 1.6.3 (Page 2 of 2)
Kaplan-Meier plot of duration of remission (DOR) censoring HSCT by independent review committee (IRC) and local investigator's assessment
Full analysis set



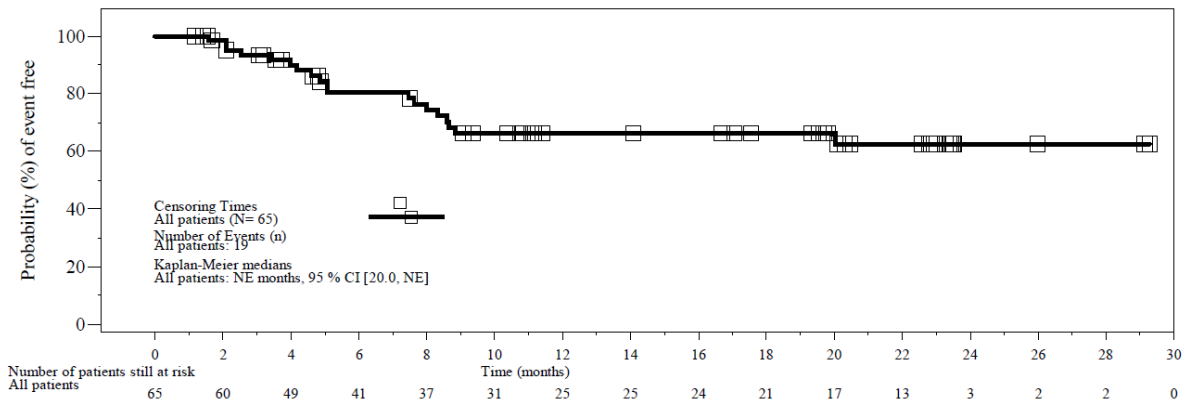
- Full analysis set (FAS) = All patients who received an infusion of CTL019
- Only patients who achieved best overall response (BOR) of CR or CRi are included.
- Time is relative to onset of remission, 1 month=30.4375 days.
- N.E. = Not estimable.

Abbildung 19: Kaplan-Meier-Darstellung für Endpunkt **Remissionsdauer** aus Studie **ELIANA** mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Datenschnitt 31. Dezember 2017

CCTL019B2202 GermanDossier pedALL - Analysis cut-off date: 13Apr2018

Figure 1.6.3 (Page 2 of 2)
Kaplan-Meier plot of duration of remission (DOR) censoring HSCT by independent review committee (IRC)
and local investigator's assessment
Full analysis set

Assessment: IRC



- Full analysis set (FAS) = All patients who received an infusion of CTL019
- Only patients who achieved best overall response (BOR) of CR or CRi are included.
- Time is relative to onset of remission, 1 month=30.4375 days.
- N.E. = Not estimable.

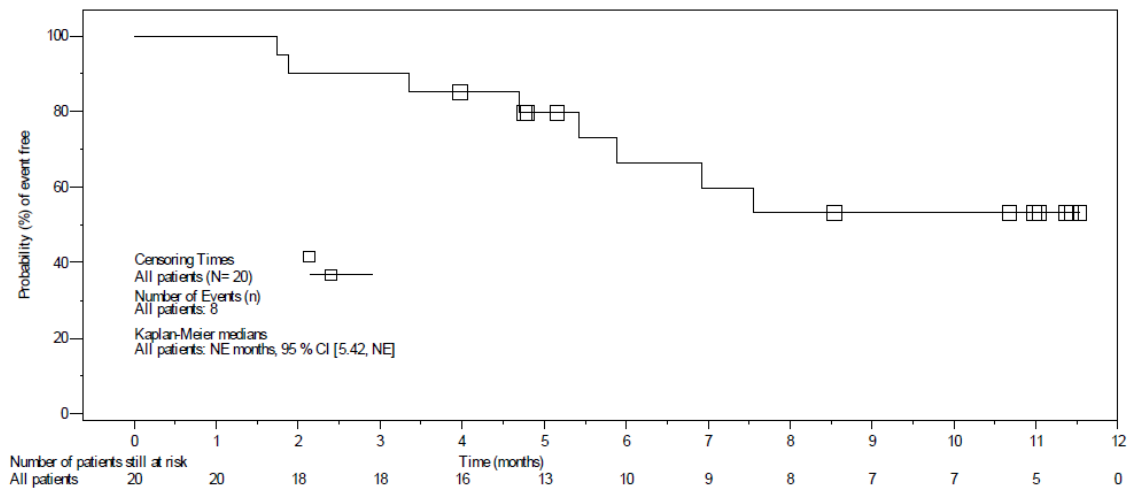
Abbildung 20: Kaplan-Meier-Darstellung für Endpunkt **Remissionsdauer** aus Studie **ELIANA** mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Datenschnitt 13. April 2018

Tabelle 4-53: Ergebnisse für Endpunkt **Remissionsdauer** aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Datenschnitt 1. Februar 2016 N=29	Datenschnitt 6. Oktober 2017 N=58
ENSIGN (mit Zensierung bei SZT)		
Ereignisse – n/N' (%)	8/20 (40,0)	10/35 (28,6)
Maximale Beobachtungsdauer (Monate)	11,5	29,6
Mediane Beobachtungsdauer (Monate)	6,41	5,39
Zensierungen; n (%)	12 (60,0) ^a	25 (71,4) ^b
Median in Monaten; [95%-KI]	n. b. [5,4; n. b.]	n. b. (5,9; n. b.)
Ereignisfreie Patienten zu Monat 3 (KM-Schätzer, [95%-KI])	90,0 [65,6; 97,4]	94,1 [78,5; 98,5]
Ereignisfreie Patienten zu Monat 6 (KM-Schätzer, [95%-KI])	66,4 [39,9; 83,6]	69,6 [47,3; 83,9]
Ereignisfreie Patienten zu Monat 9 (KM-Schätzer, [95%-KI])	53,1 [27,1; 73,6]	59,6 [37,0; 76,4]
Ereignisfreie Patienten zu Monat 12 (KM-Schätzer, [95%-KI])	n. b.	59,6 [37,0; 76,4]
Ereignisfreie Patienten zu Monat 15 (KM-Schätzer, [95%-KI])	k. A.	59,6 [37,0; 76,4]
Ereignisfreie Patienten zu Monat 18 (KM-Schätzer, [95%-KI])	k. A.	59,6 [37,0; 76,4]
Ereignisfreie Patienten zu Monat 21 (KM-Schätzer, [95%-KI])	k. A.	59,6 [37,0; 76,4]
Ereignisfreie Patienten zu Monat 24 (KM-Schätzer, [95%-KI])	k. A.	59,6 [37,0; 76,4]
Ereignisfreie Patienten zu Monat 27 (KM-Schätzer, [95%-KI])	k. A.	59,6 [37,0; 76,4]
Ereignisfreie Patienten zu Monat 30 (KM-Schätzer, [95%-KI])	k. A.	n. b.
<p>CR: Complete Remission [<i>Komplettremission</i>]; CRi: Complete Remission with incomplete Blood Count Recovery [<i>Komplettremission mit unvollständiger Erholung der Blutwerte</i>]; k. A. keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier-Schätzer; n: Anzahl der Ereignisse; N: Patienten gesamt; N': Patienten mit CR oder CRi; n. b.: nicht bestimmbar; SZT: Stammzelltransplantation.</p> <p>a: Gründe für Zensierungen: Kein Ereignis n=10; neue Krebstherapie n=2.</p> <p>b: Gründe für Zensierungen Kein Ereignis n=15; keine Bewertung verfügbar n=4; neue Krebstherapie n=4; Stammzelltransplantation n=2.</p> <p>Quelle: CCTL019B2205J Studienbericht 2016 Tabellen 14.2-4.1, 14.2-10.5; Zusatzauswertungen Oktober 2017 Tabelle gd_2018_b2205_t1_6_4a; gd_2018_b2205_t1_10_3.</p>		

CCTL019B2205J - Analysis cut-off date: 01FEB2016

Figure 14.2-4.1 (Page 1 of 1)
Kaplan-Meier plot of duration of remission (DOR) by independent review committee (IRC) assessment
Full analysis set



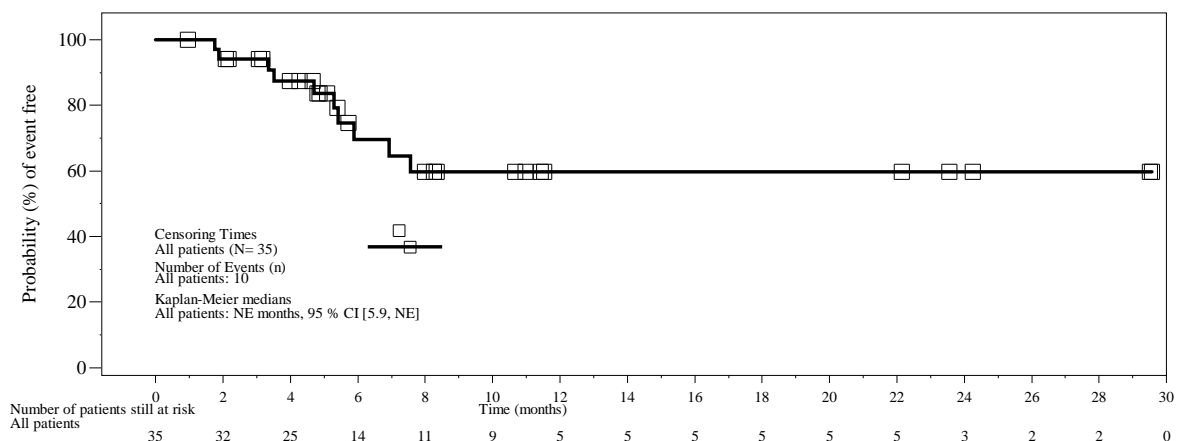
- Full analysis set = All patients who received an infusion of CTL019
- Only patients who achieved CR or CRi are included.
- Time is relative to onset of remission, 1 month=30.4375 days.

Abbildung 21: Kaplan-Meier-Darstellung für Endpunkt **Remissionsdauer** aus Studie **ENSIGN** mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Datenschnitt 1. Februar 2016

CCTL019B2205J GermanDossier pedALL - Analysis cut-off date: 06Oct2017

Figure 1.6.4a (Page 2 of 2)
Kaplan-Meier plot of duration of remission (DOR) censoring HSCT by independent review committee (IRC) and local investigator's assessment, by region
Full analysis set

Assessment: IRC Region: US



- Full analysis set (FAS) = All patients who received an infusion of CTL019
- Only patients who achieved best overall response (BOR) of CR or CRi are included.
- Time is relative to onset of remission, 1 month=30.4375 days.

Abbildung 22: Kaplan-Meier-Darstellung für Endpunkt **Remissionsdauer** aus Studie **ENSIGN** mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Datenschnitt 6. Oktober 2017

Tabelle 4-54: Ergebnisse für Endpunkt **Remissionsdauer** aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Datenschnitt 30. November 2015 N=55	Datenschnitt 30. Januar 2017 N=56
PEDICAR (mit Zensierung bei SZT)		
Ereignisse – n/N' (%)	16/52 (30,8)	21/53 (39,6)
Maximale Beobachtungsdauer (Monate)	40,5	54,8
Mediane Beobachtungsdauer (Monate)	6,4	8,6
Zensierungen; n (%)	36 (65,5) ^a	32 (57,1) ^b
Median in Monaten; [95%-KI]	n. b. [8,0; n. b.]	33,4 [8,0; n. b.]
Ereignisfreie Patienten zu Monat 3 (KM-Schätzer, [95%-KI])	83,8 [70,2; 91,6]	82,4 [69,0; 90,5]
Ereignisfreie Patienten zu Monat 6 (KM-Schätzer, [95%-KI])	73,4 [57,5; 84,1]	73,2 [58,1; 83,5]
Ereignisfreie Patienten zu Monat 9 (KM-Schätzer, [95%-KI])	60,1 [42,4; 74,0]	62,8 [46,7; 75,2]
Ereignisfreie Patienten zu Monat 12 (KM-Schätzer, [95%-KI])	60,1 [42,4; 74,0]	62,8 [46,7; 75,2]
Ereignisfreie Patienten zu Monat 15 (KM-Schätzer, [95%-KI])	60,1 [42,4; 74,0]	62,8 [46,7; 75,2]
Ereignisfreie Patienten zu Monat 18 (KM-Schätzer, [95%-KI])	60,1 [42,4; 74,0]	59,9 [43,7; 72,9]
Ereignisfreie Patienten zu Monat 21 (KM-Schätzer, [95%-KI])	60,1 [42,4; 74,0]	56,6 [40,0; 70,2]
Ereignisfreie Patienten zu Monat 24 (KM-Schätzer, [95%-KI])	60,1 [42,4; 74,0]	56,6 [40,0; 70,2]
Ereignisfreie Patienten zu Monat 27 (KM-Schätzer, [95%-KI])	60,1 [42,4; 74,0]	56,6 [40,0; 70,2]
Ereignisfreie Patienten zu Monat 30 (KM-Schätzer, [95%-KI])	60,1 [42,4; 74,0]	51,5 [33,6; 66,7]
Ereignisfreie Patienten zu Monat 33 (KM-Schätzer, [95%-KI])	60,1 [42,4; 74,0]	51,5 [33,6; 66,7]
Ereignisfreie Patienten zu Monat 36 (KM-Schätzer, [95%-KI])	60,1 [42,4; 74,0]	45,0 [25,9; 62,4]
Ereignisfreie Patienten zu Monat 39 (KM-Schätzer, [95%-KI])	60,1 [42,4; 74,0]	45,0 [25,9; 62,4]
Ereignisfreie Patienten zu Monat 42 (KM-Schätzer, [95%-KI])	k. A.	45,0 [25,9; 62,4]
Ereignisfreie Patienten zu Monat 45 (KM-Schätzer, [95%-KI])	k. A.	45,0 [25,9; 62,4]
Ereignisfreie Patienten zu Monat 48 (KM-Schätzer, [95%-KI])	k. A.	45,0 [25,9; 62,4]

Ereignisfreie Patienten zu Monat 51 (KM-Schätzer, [95%-KI])	k. A.	45,0 [25,9; 62,4]
Ereignisfreie Patienten zu Monat 54 (KM-Schätzer, [95%-KI])	k. A.	45,0 [25,9; 62,4]

CR: Complete Remission [*Komplettremission*]; CRi: Complete Remission with incomplete Blood Count Recovery [*Komplettremission mit unvollständiger Erholung der Blutwerte*]; k. A. keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier-Schätzer; n: Anzahl der Ereignisse; N: Patienten gesamt; N': Patienten mit CR oder CRi; n. b.: nicht bestimmbar; SZT: Stammzelltransplantation.

a: Gründe für Zensierungen: Kein Ereignis n=25; neue Krebstherapie n=6; Stammzelltransplantation n=5.

b: Gründe für Zensierungen: Kein Ereignis n=19; neue Krebstherapie n=6; Stammzelltransplantation n=7.

Quelle: CCTL019B2101J Studienbericht 2015 Tabellen 14.2-1.3, 14.2-1.7; Studienbericht 2017 Tabellen 14.2-1.3, 14.2-1.7.

CCTL019B2101J Interim CSR (analysis cut-off date:30NOV2015)

Figure 14.2-1.1 (Page 1 of 1)
Kaplan-Meier plot of duration of remission (DOR) for Non-CNS3 ALL patients
(Full analysis set)

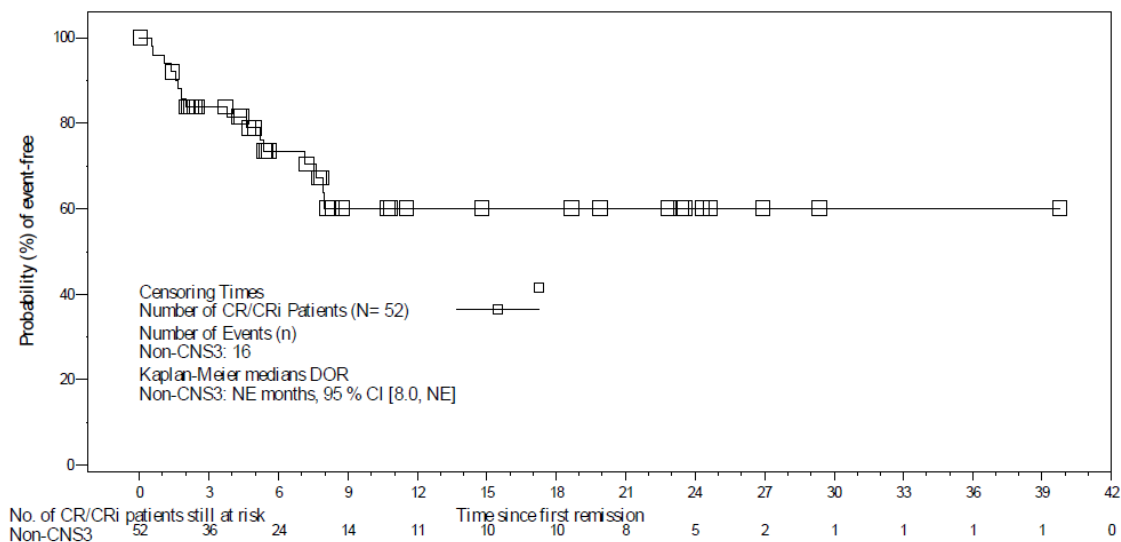


Abbildung 23: Kaplan-Meier-Darstellung für Endpunkt **Remissionsdauer** aus Studie **PEDICAR** mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Datenschnitt 30. November 2015

CCTL019B2101J Interim CSR 2 (analysis cut-off date:30JAN2017)

Figure 14.2-1.1 (Page 1 of 1)
Kaplan-Meier plot of duration of remission (DOR) for Non-CNS3 ALL patients
(Full analysis set)

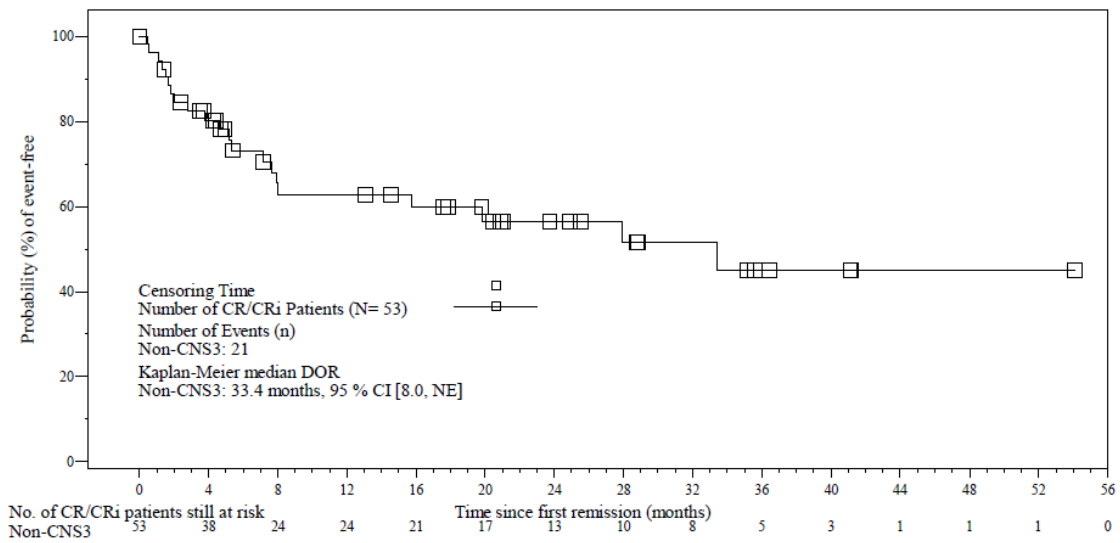


Abbildung 24: Kaplan-Meier-Darstellung für Endpunkt **Remissionsdauer** aus Studie **PEDICAR** mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Datenschnitt 30. Januar 2017

Tabelle 4-55: Ergebnisse für Endpunkt **Remissionsdauer** aus gepoolten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

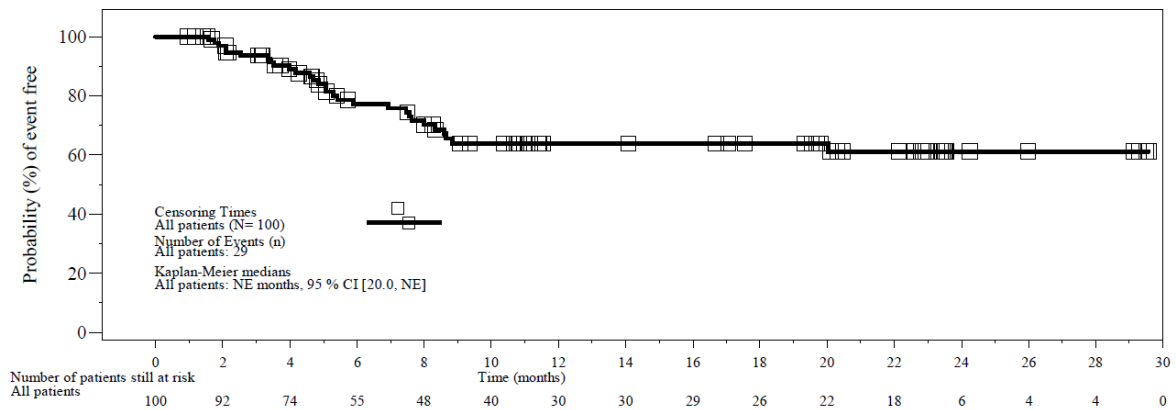
Studie	ELIANA April 2018 + ENSIGN Oktober 2017 N=137
ELIANA + ENSIGN (mit Zensierung bei SZT)	
Ereignisse – n/N' (%)	29/100 (29,0)
Maximale Beobachtungsdauer (Monate)	29,6
Mediane Beobachtungsdauer (Monate)	7,80
Median in Monaten; [95%-KI]	n. b. [20,0; n. b.]
Ereignisfreie Patienten zu Monat 3 (KM-Schätzer, [95%-KI])	93,6 [86,4; 97,1]
Ereignisfreie Patienten zu Monat 6 (KM-Schätzer, [95%-KI])	77,2 [66,5; 84,9]
Ereignisfreie Patienten zu Monat 9 (KM-Schätzer, [95%-KI])	64,0 [52,0; 73,8]
Ereignisfreie Patienten zu Monat 12 (KM-Schätzer, [95%-KI])	64,0 [52,0; 73,8]
Ereignisfreie Patienten zu Monat 15 (KM-Schätzer, [95%-KI])	64,0 [52,0; 73,8]
Ereignisfreie Patienten zu Monat 18 (KM-Schätzer, [95%-KI])	64,0 [52,0; 73,8]
Ereignisfreie Patienten zu Monat 21 (KM-Schätzer, [95%-KI])	61,1 [48,2; 71,7]
Ereignisfreie Patienten zu Monat 24 (KM-Schätzer, [95%-KI])	61,1 [48,2; 71,7]
Ereignisfreie Patienten zu Monat 27 (KM-Schätzer, [95%-KI])	61,1 [48,2; 71,7]
CR: Complete Remission [<i>Komplettremission</i>]; CRi: Complete Remission with incomplete Blood Count Recovery [<i>Komplettremission mit unvollständiger Erholung der Blutwerte</i>]; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier-Schätzer; n: Anzahl der Ereignisse; N: Patienten gesamt; N': Patienten mit CR oder CRi; n. b.: nicht bestimmbar; SZT: Stammzelltransplantation.	
Quelle: CCTL019B2202 April 2018 / CCTL019B2205J Oktober 2017 Zusatzauswertungen Tabelle gd_2018_pool_t1_6_7.	

GermanDossier pedALL CCTL019B2202 - cut-off date: 13APR2018, CCTL019B2205J - cut-off date: 06Oct2017

Figure 1.6.7 (Page 6 of 6)

Kaplan-Meier plot of duration of remission (DOR) censoring HSCt by independent review committee (IRC) and local investigator's assessment
Full analysis set

Study: B2202+B2205J Assessment: IRC



- Data cutoffs: B2202: 13-Apr-2018; B2205J: 6-Oct-2017
- Full analysis set (FAS) = All patients who received an infusion of CTL019
- Only patients who achieved best overall response (BOR) of CR or CRi are included.
- Time is relative to onset of remission, 1 month=30.4375 days.

Abbildung 25: Kaplan-Meier-Darstellung für Endpunkt **Remissionsdauer** aus gepoolten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel – **ELIANA** (April 2018) + **ENSIGN** (Oktober 2017)

Die mediane Remissionsdauer wurde im aktuellsten Datenschnitt der Studie **ELIANA** nicht erreicht. Zu Monat 12 waren 66,3 % der Patienten noch in Remission. Dieser Wert blieb auch über die weiteren Monate nahezu konstant. Nach 18 Monaten lag der KM-Schätzer immer noch bei 66,3 %.

In der Studie **ENSIGN** war die mediane Remissiondauer im aktuellsten Datenschnitt nicht erreicht worden. Zu Monat 12 bzw. 24 waren noch 59,6 % der Patienten in Remission. Die gepoolten Daten der beiden Studien zeigen, dass nach zwölf Monaten noch 64,0 % bzw. nach 24 Monaten noch 61,1 % der Patienten rezidivfrei waren. Die mediane Remissionsdauer wurde nicht erreicht.

In der Studie **PEDICAR** lag die mediane Remissionsdauer zum Datenschnitt 30. Januar 2017 bei 33,4 Monaten. Nach zwölf Monaten waren noch 62,8 % der Patienten in Remission. Nach 24 Monaten waren es 56,6 %.

Insgesamt zeigen die Studien konsistente Effekte von Tisagenlecleucel im Endpunkt Remissionsdauer. Es wird deutlich, dass die meisten Rezidive oder ALL-bedingten Todesfälle in den ersten zwölf Monaten stattfinden und später sehr selten auftreten.

Vergleich mit historischen Kontrollen

Tabelle 4-56: Ergebnisse für den Endpunkt **Remissionsdauer** (mediane Remissionsdauer)

	Tisagenlecleucel	Komparator
Vergleich mit	Medianes Gesamtüberleben	Medianes Gesamtüberleben
<i>Blinatumomab mit oder ohne nachfolgende alloSZT</i>		
Von Stackelberg 2016	N=137	N=70
	Nicht erreicht	Keine Angabe
Locatelli 2017	N=137	N=40
	Nicht erreicht	Keine Angabe
<i>CEC mit oder ohne nachfolgende alloSZT</i>		
Hijiya 2011	N=137	N=74
	Nicht erreicht	67,3 Wochen
Locatelli 2009	Nicht erreicht	6 Monate
Miano 2012	Nicht erreicht	Keine Angabe
<i>Clofarabin-Monotherapie mit oder ohne nachfolgende alloSZT</i>		
Jeha 2006	N=137	N=61
	Nicht erreicht	29 Wochen
<i>Salvage-Therapie mit oder ohne alloSZT</i>		
Von Stackelberg 2011	N=137	N=51
	Nicht erreicht	Keine Angabe
a: Angaben zu Tisagenlecleucel basieren auf der gepoolten Analyse der Studien ELIANA (Datenschnitt 18. April 2018) und ENSIGN (Datenschnitt 6. Oktober 2017). Quelle: Von Stackelberg 2016 (11); Locatelli 2017 (12); Jeha 2006 (16); Hijiya 2011 (15); Locatelli 2009 (14); Miano 2012 (13); Von Stackelberg 2011 (17).		

Die medianen Remissionsdauern lagen in den eingeschlossenen Studien bei etwa 6 Monaten (Locatelli et al. 2009), 7 Monaten (Jeha et al., 2006) und 17 Monaten (Hijiya et al. 2011); aus den weiteren Vergleichsstudien wurde keine Remissionsdauer für die relevante Population berichtet (11, 13-17). Unter Tisagenlecleucel wurde die mediane Remissionsdauer bei einer medianen Beobachtungsdauer von rund 24 Monaten noch nicht erreicht. Dies spricht für eine deutliche Verlängerung der Remissionsdauer durch Tisagenlecleucel.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie **ELIANA** wurde auch in Europa durchgeführt, darunter waren auch deutsche Prüfzentren. Subgruppenanalysen nach Region deuten keinen Unterschied im Behandlungsergebnis an. Von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse wird daher ausgegangen. Die Patienten der Studie **ENSIGN** waren in ihren demographischen Merkmalen und den Merkmalen zur Erkrankung ähnlich denen der **ELIANA**-Studie. Es wird daher auch von einer Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen.

Die Studie **PEDICAR** weicht in ihren Einschlusskriterien von den beiden anderen Studien ab. Die Patientencharakteristika sind daher nicht denen der beiden anderen Studien ähnlich. Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist für diese Studie nicht gesichert, da die Patientencharakteristika der Studie **ELIANA** nicht ausreichend ähnlich waren.

4.3.2.3.5 Ereignisfreies Überleben – 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 4-57: Operationalisierung von **Ereignisfreies Überleben** – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
B2202 ELIANA	Das Ereignisfreie Überleben war definiert als die Zeit von der Tisagenlecleucel-Infusion bis zum Rezidiv, bis zum Tod jedweder Ursache nach Remission oder bis zum Therapieversagen. Ein Therapieversagen war definiert als fehlendes Therapieansprechen in der Studie und Ende der Studienteilnahme aufgrund von Tod, UE, mangelnder Wirksamkeit oder Einleitung einer neuen Antikrebstherapie. Patienten, die eine Stammzelltransplantation erhielten, wurden zum Zeitpunkt der Transplantation zensiert. Angegeben wird der Kaplan-Meier-Schätzer (KM) für das Ereignisfreie Überleben nach 3; 6; 9 und 12 Monaten sowie die mediane ereignisfreie Überlebenszeit in Monaten.
B2205J ENSIGN	Das Ereignisfreie Überleben war definiert als die Zeit von der Tisagenlecleucel-Infusion bis zum Rezidiv, bis zum Tod jedweder Ursache nach Remission oder bis zum Therapieversagen. Ein Therapieversagen war definiert als fehlendes Therapieansprechen in der Studie und Ende der Studienteilnahme aufgrund von Tod, UE, mangelnder Wirksamkeit oder Einleitung einer neuen Antikrebstherapie. Patienten, die eine Stammzelltransplantation erhielten, wurden zum Zeitpunkt der Transplantation zensiert. Angegeben wird der Kaplan-Meier-Schätzer (KM) für das Ereignisfreie Überleben nach 3; 6; 9 und 12 Monaten sowie die mediane ereignisfreie Überlebenszeit in Monaten.
B2101J PEDICAR	Das Ereignisfreie Überleben war definiert als die Zeit von der Tisagenlecleucel-Infusion bis zum Rezidiv, bis zum Tod jedweder Ursache nach Remission oder bis zum Therapieversagen. Ein Therapieversagen war definiert als fehlendes Therapieansprechen in der Studie und Ende der Studienteilnahme aufgrund von UE, Fortschreiten der Erkrankung oder Einleitung einer neuen Antikrebstherapie. Patienten, die eine Stammzelltransplantation erhielten, wurden zum Zeitpunkt der Transplantation zensiert. Angegeben wird der Kaplan-Meier-Schätzer (KM) für das Ereignisfreie Überleben nach 3; 6; 9 und 12 Monaten sowie die mediane ereignisfreie Überlebenszeit in Monaten.

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter 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.

Bei allen Studien handelt es sich um einarmige, offene Studien. Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials ist für diese Studien nicht angezeigt.

Die dem Endpunkt des ereignisfreien Überlebens zugrundeliegenden Ereignisse Tod, Rezidiv oder Therapieversagen sind klar definiert und objektivierbar. Es wird daher davon ausgegangen, dass für den Endpunkt des ereignisfreien Überlebens keine relevante Verzerrung gegeben ist.

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.

Tabelle 4-58: Ergebnisse für Endpunkt **Ereignisfreies Überleben** aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Datenschnitt 17. August 2016 N=62	Datenschnitt 25. April 2017 N=75	Datenschnitt 31. Dezember 2017 N=79	Datenschnitt 13. April 2018 N=79
ELIANA (Zensierung bei SZT)				
Ereignisse– n (%)	18 (29,0)	27 (36,0)	31 (39,2)	31 (39,2)
Maximale Beobachtungsdauer (Monate)	12,1	20,3	24,5	30,2
Mediane Beobachtungsdauer (Monate)	3,65	5,98	8,57	8,41
Zensierungen; n (%)	44 (71,0) ^a	48 (64,0) ^b	48 (60,8) ^c	48 (60,8) ^d
Median in Monaten; [95%-KI]	7,1 [5,8; n. b.]	n. b. [8,9; n. b.]	n. b. [9,2; n. b.]	n. b. [9,2; n. b.]
Ereignisfreie Patienten zu Monat 3 [KM-Schätzer, 95%-KI]	83,8 [70,9; 91,3]	85,0 [74,4; 91,4]	83,2 [72,9; 89,9]	83,3 [72,9; 89,9]
Ereignisfreie Patienten zu Monat 6 [KM-Schätzer, 95%-KI]	61,7 [42,1; 76,3]	72,7 [59,9; 82,0]	72,5 [60,5; 81,4]	71,2 [59,2; 80,3]
Ereignisfreie Patienten zu Monat 9 [KM-Schätzer, 95%-KI]	42,7 [21,1; 62,8]	61,9 [47,7; 73,2]	64,2 [51,5; 74,4]	62,8 [50,1; 73,2]
Ereignisfreie Patienten zu Monat 12 [KM-Schätzer, 95%-KI]	42,7 [21,1; 62,8]	50,5 [35,2; 63,9]	55,0 [41,8; 66,3]	55,9 [43,0; 67,0]
Ereignisfreie Patienten zu Monat 15 [KM-Schätzer, 95%-KI]	k. A.	50,5 [35,2; 63,9]	52,5 [39,1; 64,2]	55,9 [43,0; 67,0]
Ereignisfreie Patienten zu Monat 18 [KM-Schätzer, 95%-KI]	k. A.	50,5 [35,2; 63,9]	52,5 [39,1; 64,2]	55,9 [43,0; 67,0]
Ereignisfreie Patienten zu Monat 21 [KM-Schätzer, 95%-KI]	k. A.	k. A.	k. A.	52,6 [38,9; 64,6]
Ereignisfreie Patienten zu Monat 24 [KM-Schätzer, 95%-KI]	k. A.	k. A.	k. A.	52,6 [38,9; 64,6]
Ereignisfreie Patienten zu Monat 27 [KM-Schätzer, 95%-KI]	k. A.	k. A.	k. A.	52,6 [38,9; 64,6]

Ereignisfreie Patienten zu Monat 30 [KM-Schätzer, 95%-KI]	k. A.	k. A.	k. A.	52,6 [38,9; 64,6]
--	-------	-------	-------	----------------------

k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; KM-Schätzer: Kaplan-Meier-Schätzer; n: Anzahl der Ereignisse; N: Patienten gesamt; n. b.: nicht bestimmbar; SZT: Stammzelltransplantation.

a: Gründe für Zensierungen: Kein Ereignis n=35; keine Bewertung verfügbar n=1; neue Krebstherapie n=3; Stammzelltransplantation n=5.

b: Gründe für Zensierungen: Kein Ereignis n=32; keine Bewertung verfügbar n=1; neue Krebstherapie n=7; Stammzelltransplantation n=8.

c: Gründe für Zensierungen: Kein Ereignis n=30; keine Bewertung verfügbar n=2; neue Krebstherapie n=7; Stammzelltransplantation n=9.

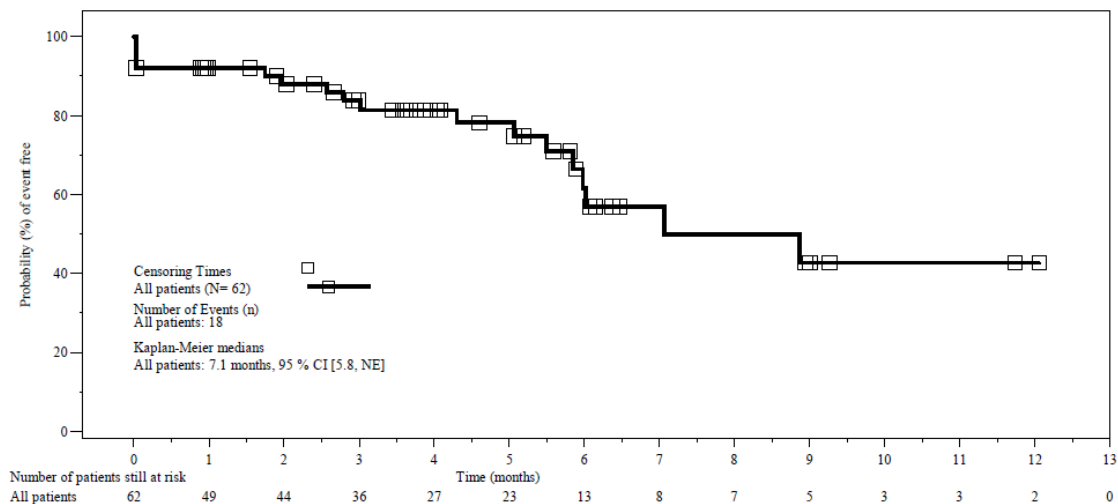
d: Gründe für Zensierungen: Kein Ereignis n=29; keine Bewertung verfügbar n=1; neue Krebstherapie n=9; Stammzelltransplantation n=9.

Quelle: CCTL019B2202 Studienbericht 2016 Tabellen 14.2-7.1.1, 14.2-10.5.1; Studienbericht 2017 Tabellen 14.2-8.1, 14.2-10.5; Zusatzauswertungen Dezember 2017 Tabelle gd_2018_b2202_t1_10_15; gd_2018_b2202_t3_1_2; Zusatzauswertungen April 2018 Tabelle gd_2018_b2202_t1_10_15; gd_2018_b2202_t3_1_2.

CCTL019B2202 - Analysis cut-off date: 17AUG2016

Figure 14.2-7.1.1 (Page 1 of 1)

Kaplan-Meier plot of event-free survival (EFS) censoring HSCT by independent review committee (IRC) assessment
Full analysis set



- Full analysis set (FAS) = All patients who received an infusion of CTL019

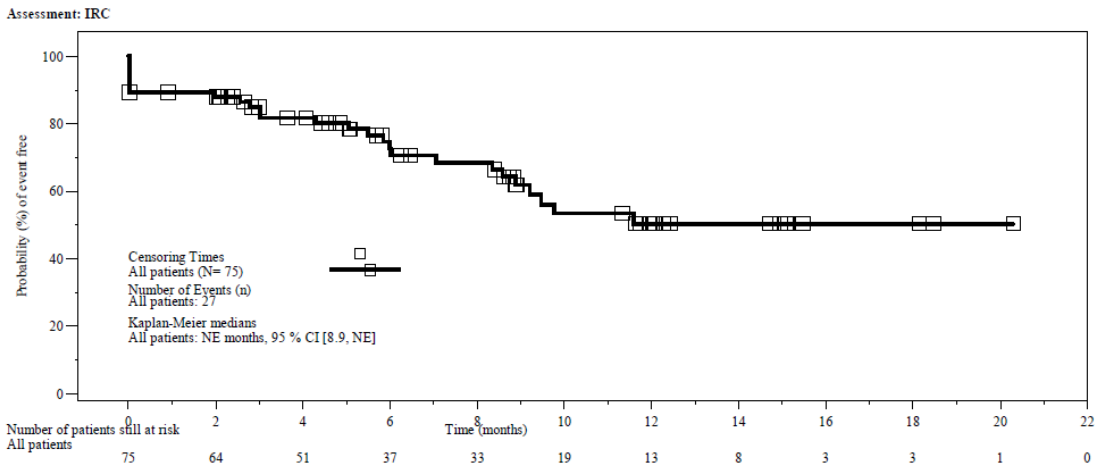
- Time is relative to first CTL019 infusion date, 1 month=30.4375 days.

Abbildung 26: Kaplan-Meier-Darstellung für Endpunkt **Ereignisfreies Überleben** aus Studie **ELIANA** mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Datenschnitt 17. August 2016

CCTL019B2202 - Analysis cut-off date: 25APR2017

Figure 14.2-8.1 (Page 2 of 2)

Kaplan-Meier plot of event-free survival (EFS) censoring HSCT by independent review committee (IRC) and local investigator's assessment
Full analysis set



- Full analysis set (FAS) = All patients who received an infusion of CTL019
- Time is relative to first CTL019 infusion date, 1 month=30.4375 days.

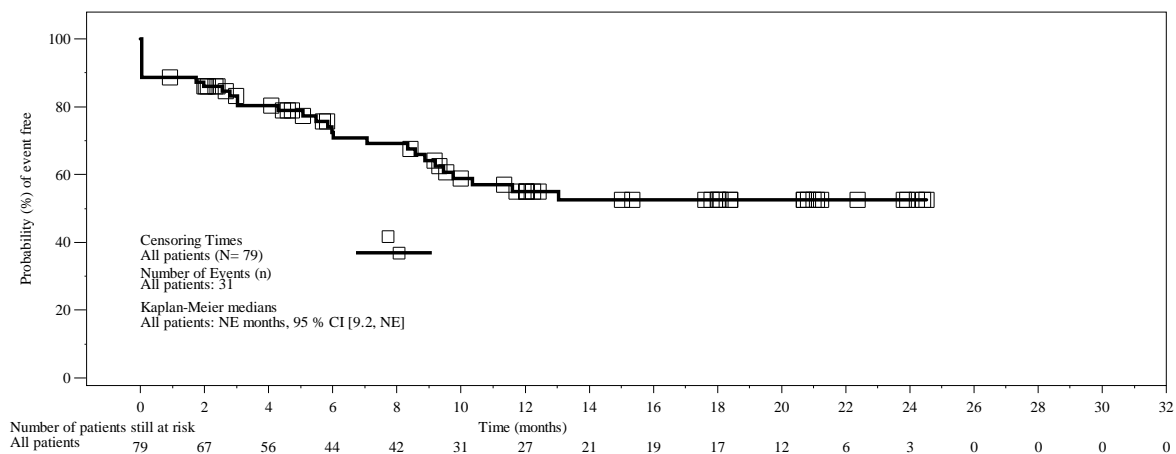
Abbildung 27: Kaplan-Meier-Darstellung für Endpunkt **Ereignisfreies Überleben** aus Studie **ELIANA** mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Datenschnitt 25. April 2017

CTL019 - Efficacy and Safety Exploratory Analysis

Figure 1-2.1 (Page 1 of 3)

Kaplan-Meier plot of event free survival (EFS) censoring HSCT by IRC assessment in Study B2202 and B2205J - Updated
Full analysis set

Study: B2202



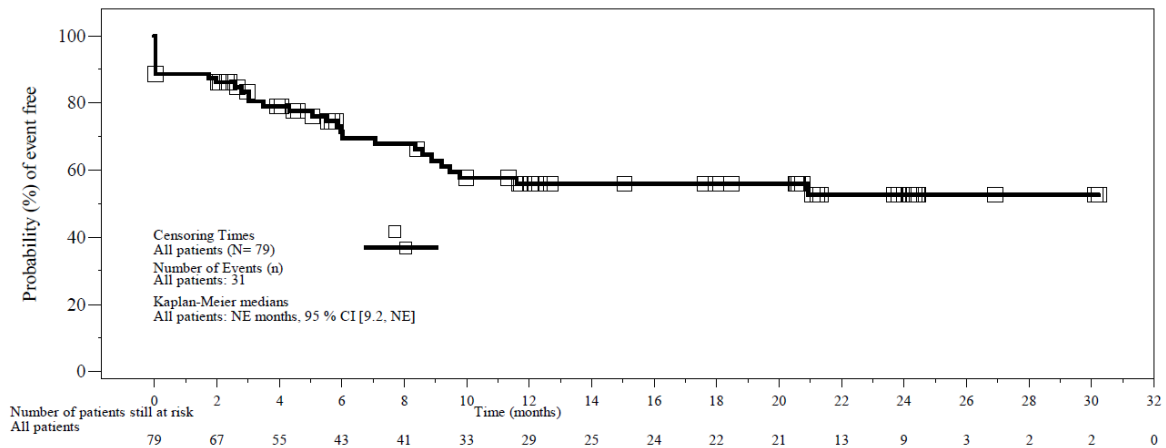
- Data cutoffs: B2202: 31-Dec-2017; B2205J: 6-Oct-2017
- Full analysis set (FAS) = All patients who received an infusion of CTL019
- Time is relative to infusion; 1 month=30.4375 days.

Abbildung 28: Kaplan-Meier-Darstellung für Endpunkt **Ereignisfreies Überleben** aus Studie **ELIANA** mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Datenschnitt 31. Dezember 2017

CCTL019B2202 GermanDossier pedALL - Analysis cut-off date: 13Apr2018

Figure 3.1.2 (Page 2 of 2)
Kaplan-Meier plot of event-free survival (EFS) censoring HSCT by independent review committee (IRC)
and local investigator's assessment
Full analysis set

Assessment: IRC



- Full analysis set (FAS) = All patients who received an infusion of CTL019
- Time is relative to first CTL019 infusion date, 1 month=30.4375 days.

Abbildung 29: Kaplan-Meier-Darstellung für Endpunkt **Ereignisfreies Überleben** aus Studie **ELIANA** mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Datenschnitt 13. April 2018

Tabelle 4-59: Ergebnisse für Endpunkt **Ereignisfreies Überleben** aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Datenschnitt 1. Februar 2016 N=29	Datenschnitt 6. Oktober 2017 N=58
ENSIGN (mit Zensierung bei SZT)		
Ereignisse- n (%)	17 (58,6)	24 (41,4)
Maximale Beobachtungsdauer (Monate)	12,4	30,5
Mediane Beobachtungsdauer (Monate)	5,68	4,06
Zensierungen; n (%)	12 (41,4) ^a	34 (58,6) ^b
Median in Monaten; [95%-KI]	6,9 [1,5, n. b.]	7,9 [4,4, n. b.]
Ereignisfreie Patienten zu Monat 3 (KM-Schätzer, [95%-KI])	62,1 [42,1; 76,9]	69,5 [54,9; 80,2]
Ereignisfreie Patienten zu Monat 6 (KM-Schätzer, [95%-KI])	55,0 [35,3; 70,9]	61,7 [46,2; 74,0]
Ereignisfreie Patienten zu Monat 9 (KM-Schätzer, [95%-KI])	36,6 [18,6; 55,0]	44,0 [27,4; 59,5]
Ereignisfreie Patienten zu Monat 12 (KM-Schätzer, 95%-KI)	36,6 [18,6; 55,0]	44,0 [27,4; 59,5]
Ereignisfreie Patienten zu Monat 15 (KM-Schätzer, [95%-KI])	k. A.	44,0 [27,4; 59,5]
Ereignisfreie Patienten zu Monat 18 (KM-Schätzer, [95%-KI])	k. A.	44,0 [27,4; 59,5]
Ereignisfreie Patienten zu Monat 21 (KM-Schätzer, [95%-KI])	k. A.	44,0 [27,4; 59,5]
Ereignisfreie Patienten zu Monat 24 (KM-Schätzer, [95%-KI])	k. A.	44,0 [27,4; 59,5]
Ereignisfreie Patienten zu Monat 27 (KM-Schätzer, [95%-KI])	k. A.	44,0 [27,4; 59,5]
Ereignisfreie Patienten zu Monat 30 (KM-Schätzer, [95%-KI])	k. A.	44,0 [27,4; 59,5]
Ereignisfreie Patienten zu Monat 33 (KM-Schätzer, [95%-KI])	k. A.	n. b.
k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; KM-Schätzer: Kaplan-Meier-Schätzer; n: Anzahl der Ereignisse; N: Patienten gesamt; n. b.: nicht bestimmbar; SZT: Stammzelltransplantation.		
a: Gründe für Zensierungen: Kein Ereignis n=10; neue Krebstherapie n=2.		
b: Gründe für Zensierungen: Kein Ereignis n=21; keine Bewertung verfügbar: n=5; neue Krebstherapie n=5; Stammzelltransplantation n=3.		
Quelle: CCTL019B2205J Studienbericht 2016 Tabellen 14.2-6.1, 14.2-10.5; CCTL019B2205J Zusatzauswertungen Oktober 2017 Tabellen gd_2018_b2205_t1_6_5a, t142_10_05_1.		

CCTL019B2205J - Analysis cut-off date: 01FEB2016

Figure 14.2-6.1 (Page 1 of 1)
Kaplan-Meier plot of event-free survival (EFS) by independent review committee (IRC) assessment
Full analysis set

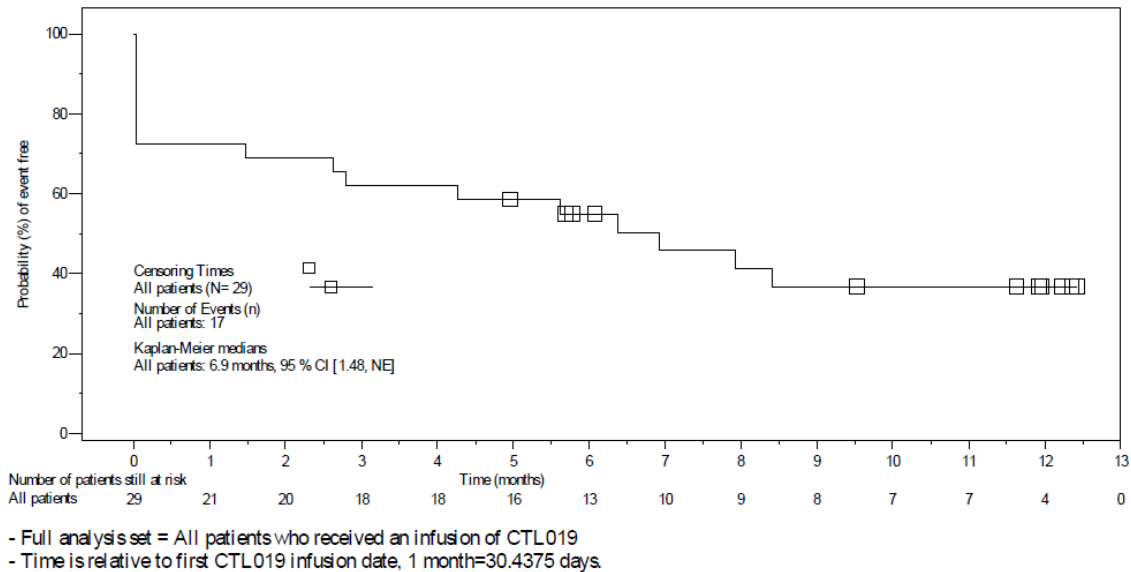


Abbildung 30: Kaplan-Meier-Darstellung für Endpunkt **Ereignisfreies Überleben** aus Studie **ENSIGN** mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Datenschnitt 1. Februar 2015

CCTL019B2205J - Analysis cut-off date: 06OCT2017

Figure 14.2-8.1 (Page 2 of 2)
Kaplan-Meier plot of event-free survival (EFS) censoring HSCT by independent review committee (IRC) and local investigator's assessment
Full analysis set

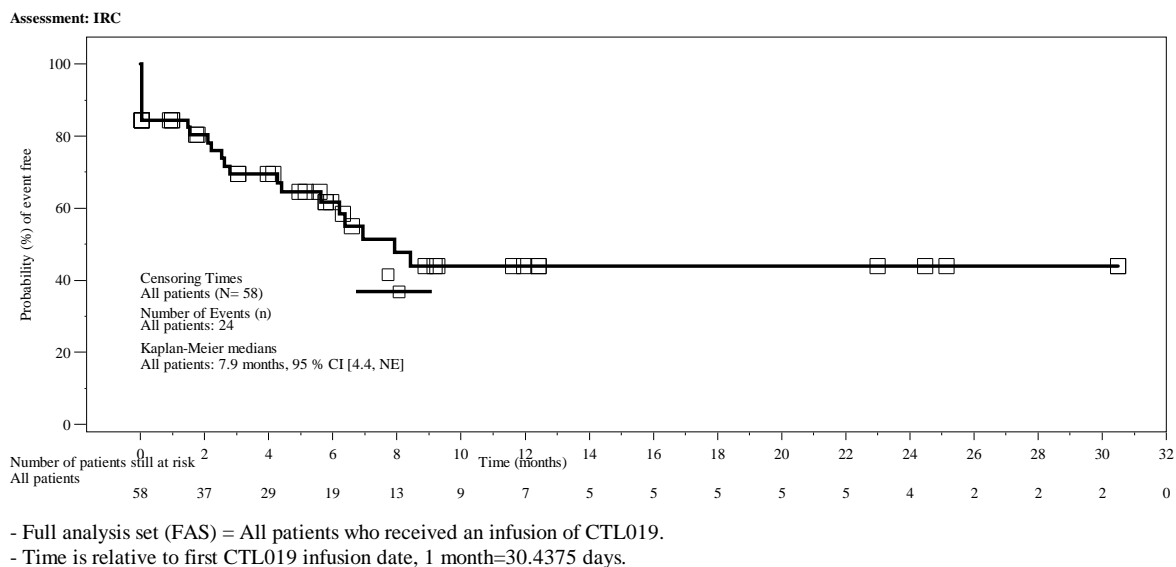


Abbildung 31: Kaplan-Meier-Darstellung für Endpunkt **Ereignisfreies Überleben** aus Studie **ENSIGN** mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Datenschnitt 6. Oktober 2017

Tabelle 4-60: Ergebnisse für Endpunkt **Ereignisfreies Überleben** aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Datenschnitt 30. November 2015 N=55	Datenschnitt 30. Januar 2017 N=56
PEDICAR (mit Zensierung bei SZT)		
Ereignisse- n (%)	19 (34,5)	24 (42,9)
Maximale Beobachtungsdauer (Monate)	40,5	54,8
Mediane Beobachtungsdauer (Monate)	6,3	8,2
Zensierungen; n (%)	36 (65,5) ^a	32 (57,1) ^b
Median in Monaten; [95%-KI]	n. b. [8,6; n. b.]	28,8 [8,6; n. b.]
Ereignisfreie Patienten zu Monat 3 (KM-Schätzer, [95%-KI])	79,3 [65,6; 87,9]	79,9 [66,7; 88,4]
Ereignisfreie Patienten zu Monat 6 (KM-Schätzer, [95%-KI])	74,6 [60,2; 84,5]	73,9 [59,9; 83,7]
Ereignisfreie Patienten zu Monat 9 (KM-Schätzer, [95%-KI])	56,8 [39,9; 70,6]	59,4 [44,0; 71,9]
Ereignisfreie Patienten zu Monat 12 (KM-Schätzer, [95%-KI])	56,8 [39,9; 70,6]	59,4 [44,0; 71,9]
Ereignisfreie Patienten zu Monat 15 (KM-Schätzer, [95%-KI])	56,8 [39,9; 70,6]	59,4 [44,0; 71,9]
Ereignisfreie Patienten zu Monat 18 (KM-Schätzer, [95%-KI])	56,8 [39,9; 70,6]	56,7 [41,1; 69,6]
Ereignisfreie Patienten zu Monat 21 (KM-Schätzer, [95%-KI])	56,8 [39,9; 70,6]	53,5 [37,7; 67,0]
Ereignisfreie Patienten zu Monat 24 (KM-Schätzer, [95%-KI])	56,8 [39,9; 70,6]	53,5 [37,7; 67,0]
Ereignisfreie Patienten zu Monat 27 (KM-Schätzer, [95%-KI])	56,8 [39,9; 70,6]	53,5 [37,7; 67,0]
Ereignisfreie Patienten zu Monat 30 (KM-Schätzer, [95%-KI])	56,8 [39,9; 70,6]	48,7 [31,8; 63,6]
Ereignisfreie Patienten zu Monat 33 (KM-Schätzer, [95%-KI])	56,8 [39,9; 70,6]	48,7 [31,8; 63,6]
Ereignisfreie Patienten zu Monat 36 (KM-Schätzer, [95%-KI])	56,8 [39,9; 70,6]	42,6 [24,5; 59,5]
Ereignisfreie Patienten zu Monat 39 (KM-Schätzer, [95%-KI])	56,8 [39,9; 70,6]	42,6 [24,5; 59,5]
Ereignisfreie Patienten zu Monat 42 (KM-Schätzer, [95%-KI])	k. A.	42,6 [24,5; 59,5]
Ereignisfreie Patienten zu Monat 45 (KM-Schätzer, [95%-KI])	k. A.	42,6 [24,5; 59,5]
Ereignisfreie Patienten zu Monat 48 (KM-Schätzer, [95%-KI])	k. A.	42,6 [24,5; 59,5]

Ereignisfreie Patienten zu Monat 51 (KM-Schätzer, [95%-KI])	k. A.	42,6 [24,5; 59,5]
Ereignisfreie Patienten zu Monat 54 (KM-Schätzer, [95%-KI])	k. A.	42,6 [24,5; 59,5]

k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; KM-Schätzer: Kaplan-Meier-Schätzer; n: Anzahl der Ereignisse; N: Patienten gesamt; n. b.: nicht bestimmbar, SZT: Stammzelltransplantation.

a: Gründe für Zensierungen: Kein Ereignis n=25; neue Krebstherapie n=6; Stammzelltransplantation n=5.

b: Gründe für Zensierungen: Kein Ereignis n=19; neue Krebstherapie n=6; Stammzelltransplantation n=7.

Quelle: CCTL019B2101J Studienbericht 2015 Tabellen 14.2-1.5, 14.2-1.7; CCTL019B2101J Studienbericht 2017 Tabellen 14.2-1.5, 14.2-1.7.

CCTL019B2101J Interim CSR (analysis cut-off date:30NOV2015)

Figure 14.2-1.4 (Page 1 of 1)
Kaplan-Meier plot of event-free survival (EFS) for Non-CNS3 ALL patients
(Full analysis set)

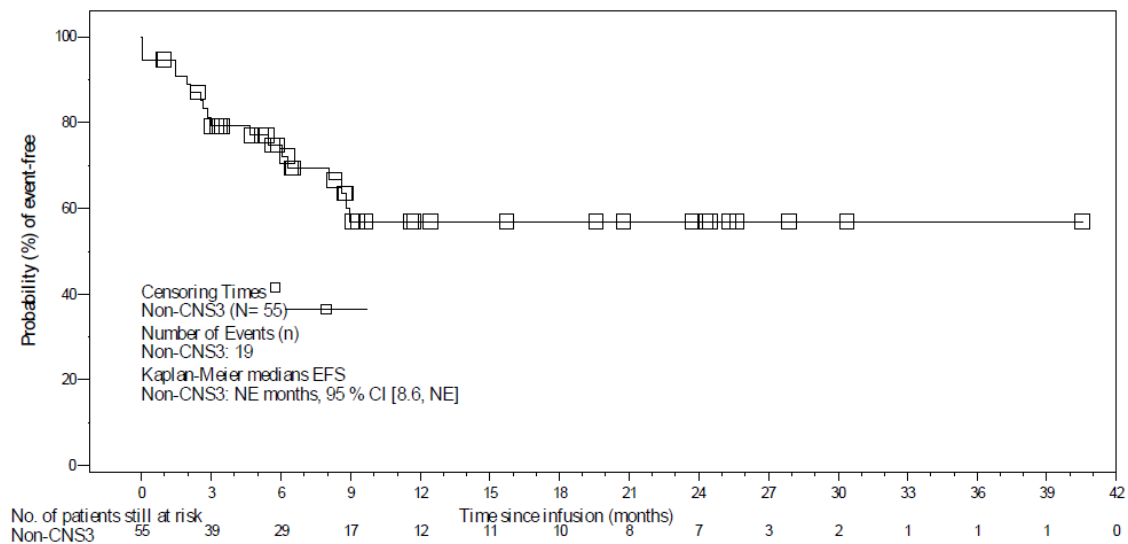


Abbildung 32: Kaplan-Meier-Darstellung für Endpunkt **Ereignisfreies Überleben** aus Studie **PEDICAR** mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Datenschnitt 30. November 2015

CCTL019B2101J Interim CSR 2 (analysis cut-off date:30JAN2017)

Figure 14.2-1.4 (Page 1 of 1)
Kaplan-Meier plot of event-free survival (EFS) for Non-CNS3 ALL patients
(Full analysis set)

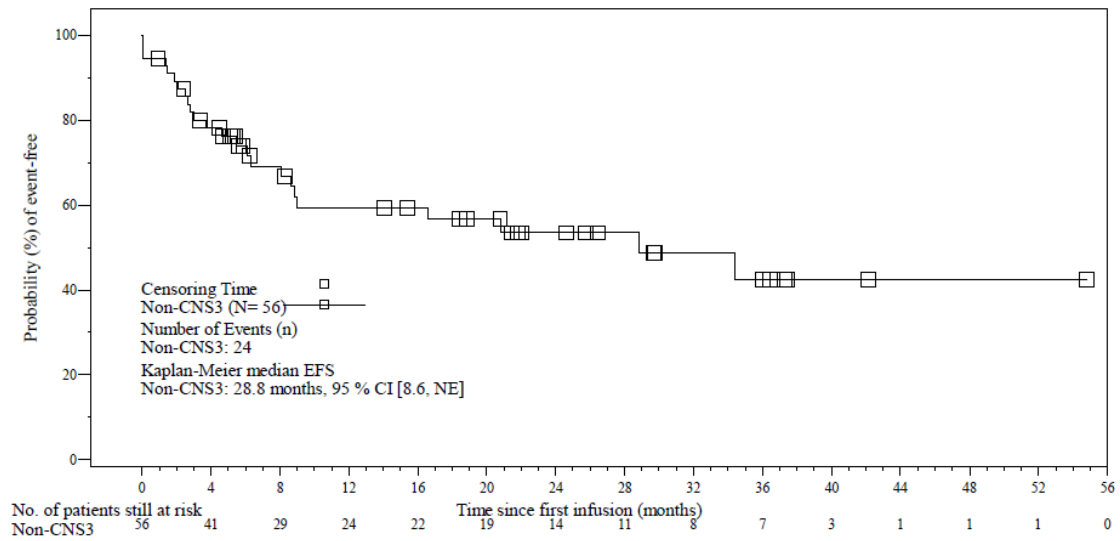


Abbildung 33: Kaplan-Meier-Darstellung für Endpunkt **Ereignisfreies Überleben** aus Studie **PEDICAR** mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Datenschnitt 30. Januar 2017

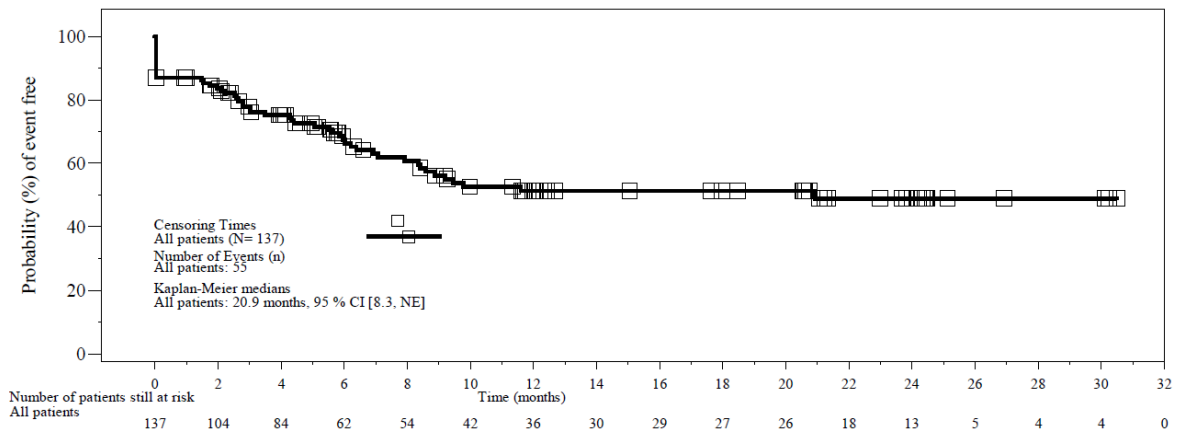
Tabelle 4-61: Ergebnisse für den Endpunkt **Ereignisfreies Überleben** aus gepoolten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tisagenlecleucel
ELIANA und ENSIGN	ELIANA (Apr 2018) + ENSIGN (Okt 2017) N=137
Ereignisse– n (%)	55 (40,1)
Maximale Beobachtungsdauer (Monate)	30,5
Mediane Beobachtungsdauer (Monate)	5,68
Median in Monaten; [95%-KI]	20,9 [8,3; n. b.]
Ereignisfreies Überleben Monat 3 (KM-Schätzer, [95%-KI])	77,9 [69,7; 84,1]
Ereignisfreies Überleben Monat 6 (KM-Schätzer, [95%-KI])	67,4 [58,1; 75,1]
Ereignisfreies Überleben Monat 9 (KM-Schätzer, [95%-KI])	56,2 [46,2; 65,1]
Ereignisfreies Überleben Monat 12 (KM-Schätzer, [95%-KI])	51,3 [41,1; 60,6]
Ereignisfreies Überleben Monat 15 (KM-Schätzer, [95%-KI])	51,3 [41,1; 60,6]
Ereignisfreies Überleben Monat 18 (KM-Schätzer, [95%-KI])	51,3 [41,1; 60,6]
Ereignisfreies Überleben Monat 21 (KM-Schätzer, [95%-KI])	49,0 [38,2; 58,8]
Ereignisfreies Überleben Monat 24 (KM-Schätzer, [95%-KI])	49,0 [38,2; 58,8]
Ereignisfreies Überleben Monat 27 (KM-Schätzer, [95%-KI])	49,0 [38,2; 58,8]
Ereignisfreies Überleben Monat 30 (KM-Schätzer, [95%-KI])	49,0 [38,2; 58,8]
KI: Konfidenzintervall; KM-Schätzer: Kaplan-Meier-Schätzer; n: Anzahl der Ereignisse; N: Patienten gesamt; n. b.: nicht bestimmbar.	
Quelle: CCTL019B2202 April 2018 / CCTL019B2205J Oktober 2017 Zusatzauswertungen Tabelle gd_2018_pool_t1_6_9.	

GermanDossier pedALL CCTL019B2202 - cut-off date: 13APR2018, CCTL019B2205J - cut-off date: 06Oct2017

Figure 1.6.9 (Page 6 of 6)
Kaplan-Meier plot of event-free survival (EFS) censoring HSCT by independent review committee (IRC) and local investigator's assessment
Full analysis set

Study: B2202+B2205J Assessment: IRC



- Data cutoffs: B2202: 13-Apr-2018; B2205J: 6-Oct-2017
- Full analysis set (FAS) = All patients who received an infusion of CTL019
- Time is relative to first CTL019 infusion date, 1 month=30.4375 days.

Abbildung 34: Kaplan-Meier-Darstellung für Endpunkt **Ereignisfreies Überleben** aus gepoolten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel – **ELIANA** (April 2018) + **ENSIGN** (Oktober 2017)

Nach zwölf Monaten lag die Wahrscheinlichkeit des Ereignisfreien Überlebens bei 55,9 % in der Studie **ELIANA**, bei 44,0 % in der Studie **ENSIGN**, bei 51,3 % in der gepoolten Auswertung aus den Studien **ELIANA** und **ENSIGN** sowie bei 59,4 % in der Studie **PEDICAR**. Etwa die Hälfte der Patienten war nach zwölf Monaten demnach noch am Leben, rezidivfrei und nicht wegen UE aus der Studie ausgeschieden. Außerdem musste bei diesen Patienten keine neue Krebstherapie eingeleitet werden.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie **ELIANA** wurde auch in Europa durchgeführt, darunter waren auch deutsche Prüfzentren. Subgruppenanalysen nach Region deuten keinen Unterschied im Behandlungsergebnis an. Von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse wird daher ausgegangen. Die Patienten der Studie **ENSIGN** waren in ihren demographischen Merkmalen und den Merkmalen zur Erkrankung ähnlich denen der **ELIANA**-Studie. Es wird daher auch von einer Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen.

Die Studie **PEDICAR** weicht in ihren Einschlusskriterien von den beiden anderen Studien ab. Die Patientencharakteristika sind daher nicht denen der beiden anderen Studien ähnlich. Die

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist für diese Studie nicht gesichert, da die Patientencharakteristika der Studie **ELIANA** nicht ausreichend ähnlich waren.

4.3.2.3.3.6 Unerwünschte Ereignisse – 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 4-62: Operationalisierung des Endpunkts **Unerwünschte Ereignisse** – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
B2202 ELIANA	<p>Die Untersuchungen zur Sicherheit bestanden aus dem Erfassen aller <i>Unerwünschten Ereignisse (UE)</i> und <i>Schwerwiegenden Unerwünschten Ereignisse (SUE)</i>.</p> <p><i>Unerwünschte Ereignisse</i> konnten vom Prüfarzt erfragt und auch jederzeit durch den Patienten selbst spontan berichtet oder anhand von Untersuchungen, wie Labormessungen nach definierten Kriterien, festgestellt werden. Vitalzeichen, Körpergewicht und körperliche Verfassung des Patienten wurden regelmäßig untersucht. UE wurden nach MedDRA kodiert.</p> <p>Im Dossier werden die <i>Gesamtinzidenz von UE</i>, die <i>Inzidenz von UE der Grade 3 und 4</i> und die <i>Inzidenz von SUE</i> berichtet. Da Tisagenlecleucel nur einmal verabreicht wird, ist eine Darstellung der Abbrüche aufgrund von UE nicht sinnvoll.</p> <p>Es werden weiterhin <i>UE von besonderem Interesse</i> gemäß der im Studienbericht beschriebenen Ereignisse von besonderem Interesse berichtet. Dazu gehören das Zytokinfreisetzungssyndrom (CRS), fiebrige Neutropenie, hämatopoetische Zytopenie (länger als 28 Tage andauernd), Infektionen, neurologische Ereignisse und das Tumorlysesyndrom.</p> <p>Ein CRS kann sich durch eine Vielzahl von Symptomen äußern (u.a. unter anderem hohes Fieber, Schüttelfrost, Myalgie, Arthralgie, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Diaphoresis, Ausschlag, Anorexie, Müdigkeit, Kopfschmerzen, Hypotonie, Enzephalopathie, Dyspnoe, Tachypnoe und Hypoxie); es kann sehr unterschiedlich stark ausgeprägt sein. Die Symptome treten ein bis 14 Tage nach Infusion auf und es ist ein ausgeprägter Anstieg von Interleukin-6 und in geringerer Ausprägung auch ein Anstieg von TNF (Tumornekrosefaktor) zu beobachten. Zur Bestimmung und Bewertung existieren unterschiedliche Skalen und Kriterien. In den Zulassungsstudien zu Tisagenlecleucel wurde entsprechend der Penn-Skala wie folgt gewichtet (76): Grad 1: leichte Reaktionen, die z. B. eine unterstützenden Behandlung erfordern; Grad 2: mittelschwere Reaktionen, die z. B. eine intravenöse Therapie erfordern; Grad 3: schwere Reaktionen, die z. B. die Gabe von niedrig dosierten Vasopressoren oder von Sauerstoff erfordern; Grad 4: lebensbedrohliche Reaktionen, die z. B. hoch dosierte Vasopressoren oder Intubation erfordern; Grad 5: Tod.</p> <p>Es wird jeweils die Anzahl der Patienten mit Ereignis berichtet.</p>
B2205J ENSIGN	<p>Die Untersuchungen zur Sicherheit bestanden aus dem Erfassen aller <i>Unerwünschten Ereignisse (UE)</i> und <i>Schwerwiegenden Unerwünschten Ereignisse (SUE)</i>.</p> <p><i>Unerwünschte Ereignisse</i> konnten vom Prüfarzt erfragt und auch jederzeit durch den Patienten selbst spontan berichtet oder anhand von Untersuchungen, wie Labormessungen nach definierten Kriterien, festgestellt werden. Vitalzeichen, Körpergewicht und körperliche Verfassung des Patienten wurden regelmäßig untersucht. UE wurden nach MedDRA kodiert.</p> <p>Im Dossier werden die <i>Gesamtinzidenz von UE</i>, die <i>Inzidenz von UE der Grade 3 und 4</i> und die <i>Inzidenz von SUE</i> berichtet. Da Tisagenlecleucel nur einmal verabreicht wird, ist eine Darstellung der Abbrüche aufgrund von UE nicht sinnvoll.</p> <p>Es werden weiterhin <i>UE von besonderem Interesse</i> gemäß der im Studienbericht beschriebenen Ereignisse von besonderem Interesse berichtet. Dazu gehören das Zytokinfreisetzungssyndrom</p>

	<p>(CRS), fiebrige Neutropenie, hämatopoetische Zytopenie (länger als 28 Tage andauernd), Infektionen, neurologische Ereignisse und das Tumorlysesyndrom.</p> <p>Ein CRS kann sich durch eine Vielzahl von Symptomen äußern (u.a. unter anderem hohes Fieber, Schüttelfrost, Myalgie, Arthralgie, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Diaphoresis, Ausschlag, Anorexie, Müdigkeit, Kopfschmerzen, Hypotonie, Enzephalopathie, Dyspnoe, Tachypnoe und Hypoxie); es kann sehr unterschiedlich stark ausgeprägt sein. Die Symptome treten ein bis 14 Tage nach Infusion auf und es ist ein ausgeprägter Anstieg von Interleukin-6 und in geringerer Ausprägung auch ein Anstieg von TNF (Tumornekrosefaktor) zu beobachten. Zur Bestimmung und Bewertung existieren unterschiedliche Skalen und Kriterien. In den Zulassungsstudien zu Tisagenlecleucel wurde entsprechend der Penn-Skala wie folgt gewichtet (76): Grad 1: leichte Reaktionen, die z. B. Eine unterstützenden Behandlung erfordern; Grad 2: mittelschwere Reaktionen, die z. B. eine intravenöse Therapie erfordern; Grad 3: schwere Reaktionen, die z. B. die Gabe von niedrig dosierten Vasopressoren oder von Sauerstoff erfordern; Grad 4: lebensbedrohliche Reaktionen, die z. B. hoch dosierte Vasopressoren oder Intubation erfordern; Grad 5: Tod.</p> <p>Es wird jeweils die Anzahl der Patienten mit Ereignis berichtet.</p>
B2101J PEDICAR	<p>Die Untersuchungen zur Sicherheit bestanden aus dem Erfassen aller <i>Unerwünschten Ereignisse (UE)</i> und <i>Schwerwiegenden Unerwünschten Ereignisse (SUE)</i>.</p> <p><i>Unerwünschte Ereignisse</i> konnten vom Prüfarzt erfragt und auch jederzeit durch den Patienten selbst spontan berichtet oder anhand von Untersuchungen, wie Labormessungen nach definierten Kriterien, festgestellt werden. Vitalzeichen, Körpergewicht und körperliche Verfassung des Patienten wurden regelmäßig untersucht. UE wurden nach MedDRA kodiert.</p> <p>Im Dossier werden die <i>Gesamtinzidenz von UE</i>, die <i>Inzidenz von UE der Grade 3 und 4</i> und die <i>Inzidenz von SUE</i> berichtet. Da Tisagenlecleucel nur einmal verabreicht wird, ist eine Darstellung der Abbrüche aufgrund von UE nicht sinnvoll.</p> <p>Es werden weiterhin <i>UE von besonderem Interesse</i> gemäß der im Studienbericht beschriebenen Ereignisse von besonderem Interesse berichtet. Dazu gehören das Zytokinfreisetzungssyndrom (CRS), fiebrige Neutropenie, hämatopoetische Zytopenie (länger als 28 Tage andauernd), Infektionen, neurologische Ereignisse und das Tumorlysesyndrom.</p> <p>Ein CRS kann sich durch eine Vielzahl von Symptomen äußern (u.a. unter anderem hohes Fieber, Schüttelfrost, Myalgie, Arthralgie, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Diaphoresis, Ausschlag, Anorexie, Müdigkeit, Kopfschmerzen, Hypotonie, Enzephalopathie, Dyspnoe, Tachypnoe und Hypoxie); es kann sehr unterschiedlich stark ausgeprägt sein. Die Symptome treten ein bis 14 Tage nach Infusion auf und es ist ein ausgeprägter Anstieg von Interleukin-6 und in geringerer Ausprägung auch ein Anstieg von TNF (Tumornekrosefaktor) zu beobachten. Zur Bestimmung und Bewertung existieren unterschiedliche Skalen und Kriterien. In den Zulassungsstudien zu Tisagenlecleucel wurde entsprechend der Penn-Skala wie folgt gewichtet (76): Grad 1: leichte Reaktionen, die z. B. Eine unterstützenden Behandlung erfordern; Grad 2: mittelschwere Reaktionen, die z. B. eine intravenöse Therapie erfordern; Grad 3: schwere Reaktionen, die z. B. die Gabe von niedrig dosierten Vasopressoren oder von Sauerstoff erfordern; Grad 4: lebensbedrohliche Reaktionen, die z. B. hoch dosierte Vasopressoren oder Intubation erfordern; Grad 5: Tod.</p> <p>Es wird jeweils die Anzahl der Patienten mit Ereignis berichtet.</p>
Von Stackelberg, 2016	<p>Die Untersuchungen zur Sicherheit bestanden aus dem Erfassen aller <i>Unerwünschten Ereignisse (UE)</i>. Die Angaben der tabellarischen Darstellung umfassen alle UE während der Behandlungsphase bis 30 Tage nach Beendigung der letzten Behandlung bzw. bis vor SZT oder Folgechemotherapie. UE unter eine Folgebehandlung gehen damit nicht in die Bewertung ein.</p> <p>Für den historischen Vergleich konnten die Angaben zur <i>Gesamtinzidenz von UE</i> herangezogen werden.</p>
Hijiya, 2011	<p>Die Untersuchungen zur Sicherheit bestanden aus dem Erfassen der <i>Unerwünschten Ereignisse (UE)</i>.</p> <p>Für den historischen Vergleich konnten die Angaben zur <i>Inzidenz der UE Grad 3 und höher</i> herangezogen werden.</p>

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter 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.

Bei allen Studien handelt es sich um einarmige, offene Studien. Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials ist für diese Studien nicht angezeigt.

Da die Untersuchungen zur Sicherheit aus dem Erfassen aller Unerwünschten Ereignisse bestanden, wird davon ausgegangen, dass für den Endpunkt der Unerwünschten Ereignisse keine relevante Verzerrung gegeben ist.

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.

Tabelle 4-63: Ergebnisse für Endpunkt **Unerwünschte Ereignisse** aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (unabhängig vom Zeitpunkt des Auftretens nach der CTL019-Infusion)

Studie		
ELIANA	Datenschnitt 13. April 2018 N=79	
Patienten mit	Alle Ereignisse	Therapieassoziierte Ereignisse ^a
UE, alle Grade – n (%)	79 (100,0)	75 (94,9)
UE, Grad 3 – n (%)	18 (22,8)	20 (25,3)
UE, Grad 4 – n (%)	53 (67,1)	39 (49,4)
UE, Grade 3+4 – n (%)	71 (89,9)	59 (74,7)
SUE – n (%)	62 (78,5)	53 (67,1)
UE von besonderem Interesse – n (%)	77 (97,5)	66 (83,5)
Zytokinfreisetzungssyndrom	61 (77,2)	61 (77,2)
Fiebrige Neutropenie	27 (34,2)	20 (25,3)
Hämatopoetische Zytopenie (länger als bis Tag 28)	33 (41,8)	19 (24,1)
Infektionen	58 (73,4)	24 (30,4)
Neurologische Ereignisse	35 (44,3)	27 (34,2)
Tumorlysesyndrom	5 (6,3)	4 (5,1)

n: Anzahl der Patienten mit Ereignissen; N: Patienten gesamt; SUE: Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse, UE: Unerwünschte Ereignisse.

a: d. h. UE, bei denen ein Zusammenhang mit Tisagenlecleucel vermutet wird.

Quelle: CCTL019B2202 Zusatzauswertungen April 2018 Tabellen gd_2018_pool_t2_3_1, gd_2018_pool_t2_3_2, gd_2018_pool_t2_64, gd_2018_b2202_req1_t13, gd_2018_b2202_req1_t14, gd_2018_b2202_req1_t15.

Tabelle 4-64: Ergebnisse für Endpunkt **Unerwünschte Ereignisse** aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (unabhängig vom Zeitpunkt des Auftretens nach der CTL019-Infusion)

Studie		
ENSIGN	Datenschnitt 6. Oktober 2017 N=58	
Patienten mit	Alle Ereignisse	Therapieassoziierte Ereignisse^a
UE, alle Grade – n (%)	57 (98,3)	56 (96,6)
UE, Grad 3 – n (%)	9 (15,5)	18 (31,0)
UE, Grad 4 – n (%)	41 (70,7)	28 (48,3)
UE, Grade 3+4 – n (%)	50 (86,2)	46 (79,3)
SUE – n (%)	45 (77,6)	42 (72,4)
UE von besonderem Interesse – n (%)	52 (89,7)	48 (82,8)
Zytokinfreisetzungssyndrom	47 (81,0)	47 (81,0)
Fiebrige Neutropenie	20 (34,5)	18 (31,0)
Hämatopoetische Zytopenie (länger als bis Tag 28)	22 (37,9)	13 (22,4)
Infektionen	37 (63,8)	12 (20,7)
Neurologische Ereignisse	20 (34,5)	13 (22,4)
Tumorlysesyndrom	2 (3,4)	1 (1,7)

n: Anzahl der Patienten mit Ereignissen; N: Patienten gesamt; SUE: Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschte Ereignisse.

a: d. h. UE, bei denen ein Zusammenhang mit Tisagenlecleucel vermutet wird.

Quelle: CCTL019B2205J Zusatzauswertungen Oktober 2017 Tabellen gd_2018_b2205_t2_4_1, gd_2018_b2205_t2_4_2, gd_2018_b2205_t2_38a, t1431_1_02, t1431_1_05, t1431_1_07.

Tabelle 4-65: Ergebnisse für Endpunkt **Unerwünschte Ereignisse** aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (unabhängig vom Zeitpunkt des Auftretens nach der CTL019-Infusion)

Studie		
PEDICAR	Datenschnitt 30. Januar 2017 N=56	
Patienten mit	Alle Ereignisse	Therapieassoziierte Ereignisse^a
UE, alle Grade – n (%)	56 (100,0)	56 (100,0)
UE, Grad 3 – n (%)	11 (19,6)	10 (17,9)
UE, Grad 4 – n (%)	43 (76,8)	43 (76,8)
UE, Grade 3+4 – n (%)	54 (96,4)	53 (94,6)
SUE – n (%)	50 (89,3)	47 (83,9)
UE von besonderem Interesse – n (%)	54 (96,4)	54 (96,4)
Zytokinfreisetzungssyndrom	50 (89,3)	50 (89,3) ^a
Fiebrige Neutropenie	44 (78,6)	44 (78,6) ^a
Hämatopoetische Zytopenie (länger als bis Tag 28)	k. A.	k. A.
Infektionen	39 (69,6)	34 (60,7)
Neurologische Ereignisse	30 (53,6)	28 (50,0) ^a
Tumorlysesyndrom	3 (5,4)	2 (3,6) ^a

k. A.: keine Angabe; n: Anzahl der Patienten mit Ereignissen; N: Patienten gesamt; SUE: Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschte Ereignisse.

a: d. h. UE, bei denen ein Zusammenhang mit Tisagenlecleucel vermutet wird.

Quelle: CCTL019B2101J Studienbericht 2017 Tabellen 14.3.1-1.1, 14.3.1-1.2, 14.3.1-1.4, 14.3.1-1.5, 14.3.1-1.7; Zusatzauswertungen Januar 2017 Tabelle gd_2018_b2101j_t2_1_11a, gd_2018_b2101j_t2_12.

Tabelle 4-66: Ergebnisse für Endpunkt **Unerwünschte Ereignisse** aus gepoolten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (unabhängig vom Zeitpunkt des Auftretens nach der CTL019-Infusion)

Studie	
ELIANA und ENSIGN	ELIANA (April 2018) + ENSIGN (Okt 2017) N=137
Patienten mit	
UE, alle Grade – n (%)	136 (99,3)
UE, Grad 3 – n (%)	27 (19,7)
UE, Grad 4 – n (%)	94 (68,6)
UE, Grade ≥ 3 – n (%) ^a	121 (88,3)
SUE – n (%)	107 (78,1)
UE von besonderem Interesse – n (%)	129 (94,2)
Zytokinfreisetzungssyndrom	108 (78,8)
Fiebrige Neutropenie	47 (34,3)
Hämatopoetische Zytopenie (länger als bis Tag 28)	55 (40,1)
Infektionen	95 (69,3)
Neurologische Ereignisse	55 (40,1)
Tumorlysesyndrom	7 (5,1)
n: Anzahl der Patienten mit Ereignissen; N: Patienten gesamt; SUE: Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse, UE: Unerwünschte Ereignisse.	
a: Die Anzahl der UE der Grade ≥ 3 entsprechen in dieser gepoolten Analyse der Anzahl der UE der Grade 3+4.	
Quelle: CCTL019B2202 Zusatzauswertungen April 2018 / CCTL019B2205J Zusatzauswertungen Oktober 2017 Tabellen gd_2018_pool_t2_6_1, gd_2018_pool_t2_6_2; gd_2018_pool_t2_64.	

UE traten bei 100 % (**ELIANA** bzw. **PEDICAR**) und 98,3 % (**ENSIGN**) der Patienten auf. UE der Grade 3 und 4 traten bei 89,9 % der Patienten der **ELIANA**-Studie auf, bei 86,2 % der Patienten der **ENSIGN**-Studie sowie bei 94,6 % der Patienten der **PEDICAR**-Studie. Dabei ist die Häufigkeit von UE der Grade 3 und 4 in den ersten 8 Wochen höher, als im nachfolgenden Zeitraum. So lag der Anteil der Patienten mit UE der Grade 3 und 4 in den ersten 8 Wochen im Vergleich zum Zeitraum nach den ersten 8 Wochen bei 83,5 % vs. 48,6 % (**ELIANA**); 82,8 % vs. 42,9 % (**ENSIGN**) und 94,6 % vs. 58,5 % (**PEDICAR**). Therapieassoziierte UE (d. h. UE, bei denen ein Zusammenhang mit Tisagenlecleucel vermutet wird) der Grade 3 und 4 traten bei 74,7 % (**ELIANA**), 79,3 % (**ENSIGN**) und 94,6 % (**PEDICAR**) auf.

Schwerwiegende UE traten bei 78,5 % (**ELIANA**); 77,6 % (**ENSIGN**) sowie 83,9 % (**PEDICAR**) der Patienten auf (jeweils aktuellster verfügbarer Datenschnitt). Therapieassoziierte SUE traten bei 67,1 % (**ELIANA**), 72,4 % (**ENSIGN**) und 83,9 % (**PEDICAR**) auf.

97,5 % (**ELIANA**), 89,7 % (**ENSIGN**) bzw. 96,4 % (**PEDICAR**) der Patienten wiesen mindestens ein UE von besonderem Interesse auf. Therapieassoziierte UE von besonderem Interesse wurden bei 83,5 % (**ELIANA**), 82,8 % (**ENSIGN**) bzw. 96,4 % (**PEDICAR**) der Patienten beobachtet. Zu den UE von besonderem Interesse zählten das Zytokinfreisetzungssyndrom (CRS), fiebrige Neutropenie, hämatopoetische Zytopenie (länger als 28 Tage andauernd), Infektionen, neurologische Ereignisse und das Tumorlysesyndrom.

Das therapieassoziierte Zytokinfreisetzungssyndrom (CRS) trat bei 77,2 bis 89,3 % der Patienten auf (Grade 3 und 4: 32,7 % bis 48,1 %; Spanne aus **ELIANA, ENSIGN, PEDICAR**). Im Median setzte dies drei Tage nach Infusion ein und war im Median nach acht Tagen wieder abgeklungen (CCTL019B2202 Zusatzauswertungen April 2018 gd_2018_b2202_req1_t21 und gd_2018_b2202_req1_t17).

Länger anhaltende Zytopenien traten bei 37,9 bis 41,8 % der Patienten auf. Therapieassoziierte längeranhaltende Zytopenien wurden bei 22,4 bis 24,1 % der Patienten beobachtet (jeweils Spanne aus **ELIANA, ENSIGN, PEDICAR**). In jeweils etwa der Hälfte der Fälle waren dies Leukopenien, Thrombozytopenien, und Neutropenien (CCTL019B2202 Zusatzauswertungen April 2018 gd_2018_pool_t2_64). Im Median waren die Zytopenien nach 62 Tagen wieder abgeklungen. Nach sechs Monaten waren sie in 97,2 % der Fälle abgeklungen (KM-Schätzer, CCTL019B2202 Zusatzauswertungen April 2018 gd_2018_b2202_req1_t16).

Fiebrige Neutropenien traten bei 34,2 bis 78,6 % der Patienten auf, therapieassoziierte fiebrige Neutropenien waren bei 25,3 bis 78,6 % der Patienten zu beobachten (Spanne aus **ELIANA, ENSIGN, PEDICAR**). Im Median lag der Beginn bei drei Tagen nach Infusion. Im Median waren die fiebrigen Neutropenien nach sieben Tagen wieder abgeklungen. 2,9 % der Episoden mit fiebriger Neutropenie blieben 35 Tage und länger bestehen (KM-Schätzer, CCTL019B2202 Zusatzauswertungen April 2018 gd_2018_c2201_req1_t3 und gd_2018_c2201_req1_t1).

Infektionen traten bei 63,8 bis 73,4 % der Patienten auf. Die Häufigkeit therapieassoziiertes Infektionen lag bei 20,7 bis 60,7 %. Infektionen der Grade 3 und höher traten bei 22,4 % bis 48,1 % der Patienten auf (therapieassoziiert: 6,9 % bis 22,8 %, jeweils Spanne aus **ELIANA, ENSIGN, PEDICAR**).

Neurologische Ereignisse traten bei 34,5 bis 53,6 % der Patienten auf, die Häufigkeit therapieassoziiertes neurologischer Ereignisse lag bei 22,4 bis 50,0 % (Spanne aus **ELIANA, ENSIGN, PEDICAR**). Neurologische Ereignisse der Grade 3 und höher traten bei 8,6 % bis 23,2 % der Patienten auf (therapieassoziiert: 5,2 % bis 23,2 %, jeweils Spanne aus **ELIANA, ENSIGN, PEDICAR**). Bei den beobachteten Ereignissen handelte es sich am häufigsten um Enzephalopathie, Verwirrheitszustände, Delirium und Tremor (CCTL019B2202 Zusatzauswertungen April 2018 gd_2018_pool_t2_64). Die Ereignisse traten im Median acht Tage nach Infusion auf (CCTL019B2202 Zusatzauswertungen April 2018 gd_2018_c2201_req1_t3). Im Median waren die Episoden nach bereits sieben Tagen wieder abgeklungen (CCTL019B2202 Zusatzauswertungen April 2018 gd_2018_c2201_req1_t2).

Ein Tumorlysesyndrom trat über alle Studien zusammen bei zehn Patienten auf. Laut Fachinformation wird bei Risikopatienten (Patienten mit erhöhten Harnsäurewerten oder hoher Tumorlast) eine Prophylaxe (z. B. Allopurinol) zum Einsatz kommen. Auftretende Fälle können mit leitliniengemäßen Standardmaßnahmen behandelt werden (1).

Insgesamt ist anzumerken, dass es sich bei der Patientenpopulation innerhalb des Anwendungsgebiets um ein schwer krankes Patientenkollektiv handelt, das bereits stark toxische Vorbehandlungen erfahren hat. Es können späte Toxizitäten in Folge der chemotherapeutischen Vorbehandlungen auftreten. Daher ist bei den beobachteten Ereignissen bisweilen nicht klar, inwiefern es sich um Tisagenlecleucel-induzierte Nebenwirkungen oder um mögliche späte Nebenwirkungen von Chemotherapien handelt.

Vergleich mit historischen Kontrollen

Tabelle 4-67: Ergebnisse des historischen Vergleichs für den Endpunkt **Unerwünschte Ereignisse**

			Tisagenlecleucel ^a	Komparator	Tisagenlecleucel vs. Komparator
Endpunkt	Publikation	Intervention	Patienten mit Ereignis / N (%)	Patienten mit Ereignis / N (%)	RR [95% KI]
UE, alle Grade	Von Stackelberg et al, 2016	Blinatumomab	136/137 (99,3)	70/70 (100,0)	1,00 [0,97; 1,02]
UE Grad ≥ 3	Hijiya et al, 2011	CEC	121/137 (88,3)	25/25 (100,0)	0,90 [0,83; 0,97]

CEC: Clofarabin, Etoposid, Cyclophosphamid; KI: Konfidenzintervall; N: Patienten gesamt; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschtes Ereignis.

a: Angaben zu Tisagenlecleucel basieren auf der gepoolten Analyse der Studien ELIANA (Datenschnitt 31. Dezember 2017) und ENSIGN (Datenschnitt 6. Oktober 2017).

Quellen: Von Stackelberg et al, 2016 (11); Hijiya et al, 2011 (15).

Ein Vergleich der Häufigkeit Unerwünschter Ereignisse war für Blinatumomab nur auf Ebene der Gesamtrate an Ereignissen möglich. Die Häufigkeit Unerwünschter Ereignisse war hier nicht unterschiedlich. Der Vergleich mit einer Polychemotherapie war für Unerwünschte Ereignisse von Grad 3 und höher möglich. Unter Tisagenlecleucel traten hier etwas weniger Ereignisse auf als unter der Behandlung mit CEC.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie **ELIANA** wurde auch in Europa durchgeführt, darunter waren auch deutsche Prüfzentren. Subgruppenanalysen nach Region deuten keinen Unterschied im

Behandlungsergebnis an. Von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse wird daher ausgegangen. Die Patienten der Studie **ENSIGN** waren in ihren demographischen Merkmalen und den Merkmalen zur Erkrankung ähnlich denen der **ELIANA**-Studie. Es wird daher auch von einer Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen.

Die Studie **PEDICAR** weicht in ihren Einschlusskriterien von den beiden anderen Studien ab. Die Patientencharakteristika sind daher nicht denen der beiden anderen Studien ähnlich. Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist für diese Studie nicht gesichert, da die Patientencharakteristika der Studie **ELIANA** nicht ausreichend ähnlich waren.

Da die Studien, die in den historischen Vergleich eingehen, in Deutschland relevante Komparatoren untersuchen, wird von einer Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen.

4.3.2.3.3.7 EQ-5D-VAS – 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 4-68: Operationalisierung von **EQ-5D-VAS** – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
B2202 ELIANA	Der <i>EQ-5D</i> ist ein krankheitsübergreifender validierter Fragebogen zur präferenzbasierten Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (54). Der EQ-5D besteht aus zwei Teilen, dem EQ-5D Descriptive System und der EQ-5D Visual Analogue Scale (VAS). Für die Nutzenbewertung ist die VAS relevant und wird im Dossier dargestellt. In der VAS schätzen die Patienten ihren momentanen Gesundheitszustand zwischen 0 mm (schlechtestmöglicher momentaner Gesundheitszustand) und 100 mm (bestmöglicher momentaner Gesundheitszustand) ein. Die VAS erlaubt eine allgemeine Bewertung des momentanen Gesundheitszustands. Der EQ-5D ist für die Anwendung ab einem Alter von zwölf Jahren ausgelegt. In der Studie ELIANA wurde für Kinder im Alter von acht bis zwölf Jahren eine kindergerechte Version eingesetzt, die für Kinder ab acht Jahren ausgelegt ist (55). Als kleinste relevante Veränderung (Minimal important difference, MID) in der VAS des EQ-5D wurden für Krebserkrankungen Werte von 8 bis 12 mm (bei Ermittlung basierend auf dem ECOG-Status) bzw. 7 bis 10 mm (bei Ermittlung auf Basis des FACT-G-Fragebogens) ermittelt (56). Der ECOG-Status erfasst körperliche Einschränkungen, der FACT-G schließt auch psychosoziale und emotionale Komponenten mit ein und ist damit umfassender (57). Für das vorliegende Dossier wird daher als kleinste relevante Veränderung die MID herangezogen, die unter Bezug auf den FACT-G ermittelt wurde. Dargestellt werden für den EQ-5D-VAS die mittleren Werte zu Studienbeginn sowie die mittleren Veränderungen mit den zugehörigen Standardabweichungen nach 1; 3; 6; 9; 12 und 18 Monaten. Außerdem wird im Dossier der Anteil der Patienten dargestellt, die eine klinisch relevante Verbesserung erreicht hatten, wobei der untere und obere Wert der MID-Spanne, also MID 7 mm bzw. MID 10 mm, zur Anwendung kommt.
B2205J ENSIGN	Nicht zutreffend.
B2101J PEDICAR	Nicht zutreffend.

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter 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.

Bei der Studie **ELIANA** handelt es sich um eine einarmige, offene Studie. Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials ist für diese Studie nicht angezeigt. Patientenberichtete Endpunkte zur Lebensqualität unterliegen aufgrund der fehlenden Verblindung einer potenziellen Verzerrung.

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.

Tabelle 4-69: Ergebnisse für Endpunkt **EQ-5D-VAS** aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Patienten ≥ 8 Jahre)

Studie	Tisagenlecleucel
ELIANA	Datenschnitt 13. April 2018 N=61
Studienbeginn	
n	52
MW (SD)	66,1 (21,54)
Tag 28	
n	46
MW (SD)	77,1 (20,10)
Veränderung von Studienbeginn bis Tag 28	
n	43
MW (SD)	8,3 (25,91)
Patienten mit relevanter Veränderung (MID 7 mm), n/N' (%)	26/43 (60,5)
Patienten mit relevanter Veränderung (MID 10 mm), n/N' (%)	24/43 (55,8)
Monat 3	
n	42
MW (SD)	84,0 (15,61)
Veränderung von Studienbeginn bis Monat 3	
n	41
MW (SD)	16,3 (20,77)
Patienten mit relevanter Veränderung (MID 7 mm), n/N' (%)	28/41 (68,3)
Patienten mit relevanter Veränderung (MID 10 mm), n/N' (%)	28/41 (68,3)

Monat 6	
n	38
MW (SD)	83,6 (14,88)
Veränderung von Studienbeginn bis Monat 6	
n	36
MW (SD)	16,5 (20,10)
Patienten mit relevanter Veränderung (MID 7 mm), n/N' (%)	27/36 (75,0)
Patienten mit relevanter Veränderung (MID 10 mm), n/N' (%)	24/36 (66,7)
Monat 9	
n	29
MW (SD)	87,1 (15,34)
Veränderung von Studienbeginn bis Monat 9	
n	28
MW (SD)	21,3 (22,72)
Patienten mit relevanter Veränderung (MID 7 mm), n/N' (%)	22/28 (78,6)
Patienten mit relevanter Veränderung (MID 10 mm), n/N' (%)	21/28 (75,0)
Monat 12	
n	23
MW (SD)	88,8 (11,58)
Veränderung von Studienbeginn bis Monat 12	
n	22
MW (SD)	21,7 (17,14)
Patienten mit relevanter Veränderung (MID 7 mm), n/N' (%)	16/22 (72,7)
Patienten mit relevanter Veränderung (MID 10 mm), n/N' (%)	16/22 (72,7)
Monat 18	
n	15
MW (SD)	89,5 (11,48)
Veränderung von Studienbeginn bis Monat 18	
n	15
MW (SD)	25,1 (20,22)
Patienten mit relevanter Veränderung (MID 7 mm), n/N' (%)	12/15 (80,0)
Patienten mit relevanter Veränderung (MID 10 mm), n/N' (%)	12/15 (80,0)
Monat 24	
n	13
MW (SD)	90,3 (12,43)
Veränderung von Studienbeginn bis Monat 18	
n	13
MW (SD)	23,2 (17,59)

Patienten mit relevanter Veränderung (MID 7 mm), n/N' (%)	11/13 (84,6)
Patienten mit relevanter Veränderung (MID 10 mm), n/N' (%)	10/13 (76,9)

k. A.: keine Angabe; MID: Minimal Important Difference [*Kleinster relevanter Unterschied*]; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Patienten gesamt; N': Anzahl auswertbarer Patienten; SD: Standard Deviation [*Standardabweichung*].

Quelle: Zusatzauswertungen April 2018 Tabellen gd_2018_b2202_t1_7_2, gd_2018_b2202_t1_8_5, gd_2018_b2202_t1_8_6.

Nach drei Monaten zeigten unabhängig vom angewendeten Schwellenwert etwa 70 % der Patienten eine relevante Verbesserung der Lebensqualität, gemessen anhand der EQ-5D-VAS. Über die weitere Beobachtungszeit blieb dieser Anteil weitestgehend konstant. Nach neun Monaten wurde der Normwert einer gesunden Population (86 mm auf der VAS) erreicht (77).

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie **ELIANA** wurde auch in Europa durchgeführt, darunter waren auch deutsche Prüfzentren. Subgruppenanalysen nach Region deuten keinen Unterschied im Behandlungsergebnis an. Es wird daher von einer Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen.

4.3.2.3.3.8 PedsQL – 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 4-70: Operationalisierung von **PedsQL** – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
B2202 ELIANA	Der <i>PedsQL</i> (Version 4.0) ist ein validiertes Instrument zur Erfassung der Lebensqualität bei Kindern und Jugendlichen (42, 58). Er besteht aus vier multidimensionalen Skalen (physische Funktion, emotionale Funktion, soziale Funktion, schulische Funktion) und drei Summenwerten (Gesamtwert, Total summary score; Summenwert zur physischen Gesundheit, Physical health summary score; Summenwert zur psychosozialen Gesundheit, psychosocial summary score). Der Summenwert zur physischen Gesundheit entspricht der Skala zur physischen Funktion. Der Fragebogen liegt in einer Version zur Beantwortung durch die Kinder selbst und in einer Version zur Beantwortung durch die Eltern bzw. Erziehungsberechtigten vor. In der Studie ELIANA wurden die Patienten selbst befragt. Werte für die 4 vier multidimensionalen Skalen und die drei Summenwerten können zwischen 0 und 100 liegen. Höhere Werte entsprechen eine bessere Lebensqualität. Als klinische Relevanzschwelle wird in der Literatur eine MID von 4,4 für den Gesamtwert des Patientenfragebogens angegeben (42). Dargestellt werden für den <i>PedsQL</i> die mittleren Werte zu Studienbeginn sowie die mittleren Veränderungen mit den zugehörigen Standardabweichungen der einzelnen Skalen und der Summenwerte nach 1; 3; 6; 9; 12 und 18 Monaten. Außerdem wird im Dossier der Anteil der Patienten dargestellt, die eine klinisch relevante Verbesserung erreicht hatten (MID 4,4).
B2205J ENSIGN	Nicht zutreffend.
B2101J PEDICAR	Nicht zutreffend.

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter 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.

Bei der Studie **ELIANA** handelt es sich um eine einarmige, offene Studie. Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials ist für diese Studie nicht angezeigt. Patientenberichtete Endpunkte zur Lebensqualität unterliegen aufgrund der fehlenden Verblindung einer potenziellen Verzerrung.

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.

Tabelle 4-71: Ergebnisse für Endpunkt **PedsQL** aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Patienten ≥ 8 Jahre; Datenschnitt 13. April 2018; Summenwerte)

Studie	Tisagenlecleucel	
	Psychosoziale Gesundheit	Gesamtwert N=61
Studienbeginn		
n	52	52

MW (SD)	64, (18,95)	58,6 (20,57)
Tag 28		
n	44	44
MW (SD)	69,2 (19,92)	64,0 (21,15)
Veränderung von Studienbeginn bis Tag 28		
n	42	42
MW (SD)	2,7 (16,67)	2,6 (18,67)
LS-MW (SE)		3,82 (2,224)
Patienten mit relevanter Veränderung (MID 4,4), n/N' (%)		18/42 (42,9)
Monat 3		
n	40	40
MW (SD)	75,1 (18,39)	72,8 (18,47)
Veränderung von Studienbeginn bis Monat 3		
n	40	40
MW (SD)	10,4 (12,22)	12,9 (13,13)
LS-MW (SE)		13,72 (2,276)
Patienten mit relevanter Veränderung (MID 4,4), n/N' (%)		32/40 (80,0)
Monat 6		
n	39	39
MW (SD)	73,0 (17,80)	71,2 (17,93)
Veränderung von Studienbeginn bis Monat 6		
n	38	38
MW (SD)	11,3 (14,04)	14,7 (16,77)
LS-MW (SE)		14,36 (2,334)
Patienten mit relevanter Veränderung (MID 4,4), n/N' (%)		27/38 (71,1)
Monat 9		
n	29	29
MW (SD)	77,1 (16,69)	75,6 (17,53)
Veränderung von Studienbeginn bis Monat 9		
n	29	29
MW (SD)	13,3 (13,81)	16,9 (17,08)
LS-MW (SE)		17,20 (2,671)
Patienten mit relevanter Veränderung (MID 4,4), n/N' (%)		22/29 (75,9)
Monat 12		
n	23	23
MW (SD)	81,9 (15,09)	80,3 (17,86)
Veränderung von Studienbeginn bis Monat 12		
n	22	22

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

MW (SD)	20,7 (16,62)	25,0 (19,09)
LS-MW (SE)		23,96 (3,069)
Patienten mit relevanter Veränderung (MID 4,4), n/N' (%)		19/22 (86,4)
Monat 18		
n	14	14
MW (SD)	79,8 (13,08)	77,7 (14,58)
Veränderung von Studienbeginn bis Monat 18		
n	14	14
MW (SD)	21,1 (16,09)	26,9 (14,58)
LS-MW (SE)		23,77 (3,861)
Patienten mit relevanter Veränderung (MID 4,4), n/N' (%)		13/14 (92,9)
Monat 24		
n	13	13
MW (SD)	80,8 (16,61)	80,6 (15,84)
Veränderung von Studienbeginn bis Monat 24		
n	13	13
MW (SD)	17,8 (18,79)	24,4 (19,69)
LS-MW (SE)		23,60 (3,990)
Patienten mit relevanter Veränderung (MID 4,4), n/N' (%)		11/13 (84,6)
<p>LS: Least square [<i>Methode der kleinsten Quadrate</i>]; MID: Minimal Important Difference [<i>Kleinster relevanter Unterschied</i>]; MW: Mittelwert; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; SD: Standard Deviation [<i>Standardabweichung</i>]; SE: Standard Error [<i>Standardfehler</i>].</p> <p>Quelle: Zusatzauswertungen April 2018 gd_2018_b2202_t1_9_9, gd_2018_b2202_t1_9_12; gd_2018_b2202_t1_9_3.</p>		

Tabelle 4-72: Ergebnisse für Endpunkt **PedsQL** aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Patienten ≥ 8 Jahre; Datenschnitt 13. April 2018; Subskalen)

Studie	Tisagenlecleucel			
	Emotion	Sozial	Schule	Physis
ELIANA				
Studienbeginn				
n	52	52	45	52
MW (SD)	61,6 (20,79)	73,2 (20,32)	58,4 (23,08)	48,7 (27,84)
Tag 28				
n	44	43	35	44
MW (SD)	71,0 (20,90)	76,0 (19,37)	58,7 (27,87)	54,4 (29,13)
Veränderung von Studienbeginn bis Tag 28				
n	42	41	30	42
MW (SD)	5,8 (18,18)	1,7 (16,69)	-2,3 (23,65)	2,3 (25,92)

Monat 3				
n	40	40	35	40
MW (SD)	77,1 (20,91)	80,0 (17,94)	67,1 (24,21)	68,3 (23,45)
Veränderung von Studienbeginn bis Monat 3				
n	40	40	31	40
MW (SD)	14,6 (17,77)	7,3 (13,87)	9,3 (14,25)	17,0 (18,33)
Monat 6				
n	39	39	38	39
MW (SD)	75,6 (20,72)	78,5 (18,47)	64,3 (25,71)	67,7 (23,54)
Veränderung von Studienbeginn bis Monat 6				
n	38	38	30	38
MW (SD)	15,9 (18,70)	8,3 (16,82)	11,3 (17,86)	20,8 (25,85)
Monat 9				
n	29	29	28	29
MW (SD)	77,7 (19,18)	81,0 (19,88)	72,1 (18,98)	72,9 (23,38)
Veränderung von Studienbeginn bis Monat 9				
n	29	29	23	29
MW (SD)	16,5 (19,29)	9,0 (15,89)	13,9 (17,96)	23,6 (26,37)
Monat 12				
n	23	23	23	23
MW (SD)	83,7 (19,08)	84,8 (18,25)	77,2 (15,65)	77,4 (25,61)
Veränderung von Studienbeginn bis Monat 12				
n	22	22	19	22
MW (SD)	25,7 (23,67)	15,5 (16,76)	20,0 (20,00)	33,0 (27,82)
Monat 18				
n	14	13	14	14
MW (SD)	82,9 (16,95)	84,6 (17,26)	72,9 (12,04)	74,0 (20,85)
Veränderung von Studienbeginn bis Monat 18				
n	14	13	12	14
MW (SD)	27,9 (20,91)	21,2 (14,02)	13,3 (21,88)	37,8 (20,81)
Monat 24				
n	13	13	13	13
MW (SD)	85,0 (17,91)	85,8 (16,18)	71,5 (23,13)	80,1 (22,62)
Veränderung von Studienbeginn bis Monat 24				
n	13	13	13	13
MW (SD)	25,0 (19,79)	15,0 (17,08)	13,5 (26,33)	36,8 (28,74)
MW: Mittelwert; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Patienten gesamt; SD: Standard Deviation [Standardabweichung].				

Quelle: Zusatzauswertungen April 2018 gd_2018_b2202_t1_9_9.

Nach drei Monaten zeigten etwa 80 % der Patienten eine relevante Verbesserung der Lebensqualität, gemessen anhand des *PedsQL*. Über die weitere Beobachtungszeit blieb dieser Anteil weitestgehend konstant bzw. erhöhte sich noch leicht. Nach zwölf Monaten wurde annähernd der Normwert einer gesunden Population von 83 erreicht (40).

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie **ELIANA** wurde auch in Europa durchgeführt, darunter waren auch deutsche Prüfzentren. Subgruppenanalysen nach Region deuten keinen Unterschied im Behandlungsergebnis an. Von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse wird daher ausgegangen.

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

4.3.2.3.9 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen (Abschnitte 4.3.2.1, 4.3.2.2 und 4.3.2.3) geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in diesen Abschnitten präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.

Tisagenlecleucel hat in der EU den Status eines Arzneimittels zur Behandlung einer seltenen Erkrankung (Orphan Disease Designation) für die Indikationen B-Zell-ALL und DLBCL erhalten (2, 3). Aufgrund des hohen ungedeckten therapeutischen Bedarfs in der Zielpopulation wurde Tisagenlecleucel bei der EMA der sogenannte ‚Prime status‘ zuerkannt (23).

Tisagenlecleucel bietet Patienten bis 25 Jahren mit refraktärer oder rezidiverter (Rezidiv nach Transplantation oder zweites oder späteres Rezidiv) B-Zell-ALL einen aussichtsreichen kurativen Ansatz, den es für viele Kinder und junge Erwachsene nicht mehr gab. Dies wird durch eine Einmalgabe von gentechnisch modifizierten körpereigenen Zellen ermöglicht. Ohne diese Therapiemöglichkeit haben diese Patienten teilweise nur noch wenige Monate zu leben. Tisagenlecleucel ist daher ein wichtiger Fortschritt und bietet für die Patienten eine bisher nicht dagewesene Therapiemöglichkeit.

Im Folgenden werden Ergebnisse aus den Zulassungsstudien und dem Vergleich mit historischen Kontrollen zu Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogener Lebensqualität und Verträglichkeit dargestellt und beschrieben.

Mortalität

Die Überlebensrate nach zwölf bzw. 24 Monaten lag bei 71,4 % [62,3; 78,7] bzw. 59,7 % [49,0; 68,9] (**ELIANA+ENSIGN**). Bei Patienten mit CR/CRi lag das Gesamtüberleben nach 12 bzw. 24 Monaten bei 84,9 % [75,4; 91,0] bzw. 72,6 % [60,7; 81,4]. Das mediane Gesamtüberleben (Overall Survival, OS) war nicht bestimmbar, da die Überlebenskurve die 50%-Schwelle nicht erreicht hatte. In der Studie **PEDICAR** lagen die 12- bzw. 24 Monats-OS-Raten bei 78,6 % [65,4; 87,2] bzw. 62,5 % [47,8; 74,1] und das mediane OS bei 37,9 Monaten. Unter Vergleichstherapien mit oder ohne SZT lagen die Zwölf-Monats-OS-Raten gemäß den Ergebnissen des historischen Vergleichs signifikant niedriger: Blinatumomab mit oder ohne SZT: 36,9 % [26,3; 51,7] bzw. 41,2 %, [26; 65,3], Clofarabin, Etoposid plus Cyclophosphamid (CEC) mit oder ohne SZT: 32,1 % [22,3; 46,1], Clofarabin-Monotherapie mit oder ohne SZT: 24,6 % [15,8; 38,2] sowie Salvage-Therapie mit oder ohne SZT: 11,8 % [5,5; 24,9]. Das Mortalitätsrisiko wurde damit unter Tisagenlecleucel reduziert um 60 % bzw. 65 % vs. Blinatumomab mit oder ohne SZT (HR 0,35; $p < 0,0001$ bzw. HR 0,404; $p = 0,0017$), um 73 % vs. CEC mit oder ohne SZT (HR 0,268; $p < 0,0001$), um 79 % vs. einer Clofarabin-Monotherapie mit oder ohne SZT (HR 0,212; $p < 0,0001$), sowie um 82 % vs. verschiedenen Salvage-Therapien mit oder ohne SZT (HR 0,179; $p < 0,0001$). Tisagenlecleucel erhöht demnach das Gesamtüberleben um das bis zu Fünffache.

Die medianen Überlebensdauern lagen in den eingeschlossenen Studien bei etwa drei bis acht Monaten. Unter Tisagenlecleucel wurde das mediane Gesamtüberleben bei einer medianen Beobachtungsdauer von rund 24 Monaten noch nicht erreicht. Dies spricht für eine deutliche Verlängerung der Überlebensdauer durch Tisagenlecleucel.

Morbidität¹⁹

¹⁹ Ein indirekter Vergleich für Remissionsdauer, ereignisfreies Überleben und gesundheitsbezogene Lebensqualität war aufgrund fehlender Informationen zum Endpunkt in den Vergleichsstudien nicht möglich.

Die Ansprechrate auf Therapie (Overall Response Rate, ORR)²⁰ in den Studien **ELIANA+ENSIGN** bzw. **PEDICAR** lag bei 73,0 % [64,7; 80,2] bzw. 94,6 % [85,1; 98,9]. Die Anteile der Patienten ohne nachweisbare minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease, MRD; MRD-negativ) lagen bei 70,8 % (**ELIANA+ENSIGN**) bzw. 89,3 % (**PEDICAR**). Die ORR unter den Vergleichstherapien waren signifikant niedriger: Blinatumomab mit oder ohne SZT: 38,6 % (Odds Ratio [OR] 4,304; p < 0,0001) bzw. 62,5 % (OR 1,622; p = 0,2022), CEC mit oder ohne SZT: 48,6% (OR 2,853; p = 0,0005), Clofarabin-Monotherapie mit oder ohne SZT: 19,7% (OR 11,036; p < 0,0001) sowie Salvage-Therapie mit oder ohne SZT: 31,4 % (OR 5,912 p <0,0001). Etwa doppelt so viele Patienten erreichten demnach unter Tisagenlecleucel ein Therapieansprechen verglichen mit bisherigen Therapien.

Die mediane Remissionsdauer (Duration Of Remission, DOR) war in den Studien **ELIANA** und **ENSIGN** noch nicht erreicht. In der **PEDICAR**-Studie lag sie bei 33,4 Monaten [8,0; n. b.]. Nach zwölf Monaten waren in der gepoolten Analyse aus **ELIANA+ ENSIGN** 64,0 % [52,0; 73,8] noch in Remission. In der **PEDICAR**-Studie waren es 62,8 % [46,7; 75,2]. Die medianen Remissionsdauern lagen in den eingeschlossenen Studien des historischen Vergleichs bei etwa sechs bis 17 Monaten. Unter Tisagenlecleucel wurde die mediane Remissionsdauer bei einer medianen Beobachtungsdauer von rund 24 Monaten noch nicht erreicht. Dies spricht für eine deutliche Verlängerung der Remissionsdauer durch Tisagenlecleucel.

Das mediane ereignisfreie Überleben (EFS) lag in den Studien **ELIANA+ENSIGN** bei 20,9 Monaten [8,3; n. b.] und in der Studie **PEDICAR** bei 28,8 [8,6; n.b.] Monaten. Die Zwölf-Monats-EFS-Raten in den Studien **ELIANA+ENSIGN** bzw. **PEDICAR** lagen bei 51,3 % [41,1; 60,6] bzw. 59,4 % [44,0; 71,9]. Ein Vergleich war für diesen Endpunkt aufgrund der unzureichenden Datenlage in den Publikationen zu historischen Kontrollen nicht möglich.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Nach drei Monaten zeigten ca. 70 % bzw. 80 % der Patienten eine relevante Verbesserung der Lebensqualität (EQ-5D-VAS bzw. PedsQL) vs. Studienbeginn. Dieser Effekt blieb bestehen und konnte weiter gesteigert werden, sodass nach neun bzw. zwölf Monaten die Lebensqualität einer gesunden Population erreicht werden konnte. Ein Vergleich war für diesen Endpunkt aufgrund der unzureichenden Datenlage in den Publikationen zu historischen Kontrollen nicht möglich.

Verträglichkeit

UE traten bei allen (**ELIANA** bzw. **PEDICAR**) bzw. 98,3 % (**ENSIGN**) der Patienten auf. UE der Grade 3 und 4 traten bei 89,9 % der Patienten der **ELIANA**-Studie auf, bei 86,2 % der Patienten der **ENSIGN**-Studie sowie bei 94,6 % der Patienten der **PEDICAR**-Studie.

²⁰ ORR war definiert als CR (Komplettremission) oder CRi (Komplettremission mit unvollständiger Erholung der Blutwerte).

Demgegenüber wiesen unter Blinatumomab 100 % der Patienten ein UE auf. UE \geq Grad 3 wurden für 100 % der Patienten unter CEC berichtet.

Die Häufigkeit von UE der Grade 3 und 4 nach Tisagenlecleucel-Infusion ist in den ersten acht Wochen höher, als im nachfolgenden Zeitraum. So lag der Anteil der Patienten mit UE der Grade 3 und 4 in den ersten acht Wochen im Vergleich zum Zeitraum nach den ersten 8 Wochen bei 83,5 % vs. 48,6 % (**ELIANA**); 82,8 % vs. 42,9 % (**ENSIGN**) und 94,6 % vs. 58,5 % (**PEDICAR**). Therapieassoziierte UE (d. h. UE, bei denen ein Zusammenhang mit Tisagenlecleucel vermutet wird) der Grade 3 und 4 traten bei 74,7 % (**ELIANA**), 94,6 % (**PEDICAR**) und 79,3 % (**ENSIGN**) auf.

Schwerwiegende UE traten bei 78,5 % (**ELIANA**), 77,6 % (**ENSIGN**) sowie 83,9 % (**PEDICAR**) der Patienten auf. Therapieassoziierte SUE traten bei 67,1 % (**ELIANA**), 83,9 % (**PEDICAR**) und 72,4 % (**ENSIGN**) auf.

97,5 % (**ELIANA**), 96,4 % (**PEDICAR**) bzw. 89,7 % (**ENSIGN**) der Patienten wiesen mindestens ein UE von besonderem Interesse auf. Therapieassoziierte UE von besonderem Interesse wurden bei 83,5 % (**ELIANA**), 96,4 % (**PEDICAR**) bzw. 82,8 % (**ENSIGN**) der Patienten beobachtet. Zu den UE von besonderem Interesse zählten das Zytokinfreisetzungssyndrom (CRS), fiebrige Neutropenie, hämatopoetische Zytopenie (länger als 28 Tage andauernd), Infektionen, neurologische Ereignisse und das Tumorlysesyndrom. Ein Tumorlysesyndrom trat über alle Studien zusammen bei zehn Patienten auf.

Das therapieassoziierte Zytokinfreisetzungssyndrom (CRS) trat in den Zulassungsstudien bei 77,2 bis 89,3 % der Patienten auf (Grade 3 und 4: 32,7 % bis 48,1 %; jeweils Spanne aus **ELIANA, ENSIGN, PEDICAR**). Im Median setzte dies drei Tage nach Infusion ein und war im Median nach acht Tagen wieder abgeklungen.

Länger anhaltende Zytopenien traten in den Zulassungsstudien bei 37,9 bis 41,8 % der Patienten auf. Therapieassoziierte längeranhaltende Zytopenien wurden bei 22,4 bis 24,1 % der Patienten beobachtet (jeweils Spanne aus **ELIANA, ENSIGN, PEDICAR**). In jeweils etwa der Hälfte der Fälle waren dies Leukopenien, Thrombozytopenien, und Neutropenien. Im Median waren die Zytopenien nach 62 Tagen wieder abgeklungen. Nach sechs Monaten waren sie in 97,2 % der Fälle abgeklungen.

Fiebrige Neutropenien traten in den Zulassungsstudien bei 34,2 bis 78,6 % der Patienten auf, therapieassoziierte fiebrige Neutropenien waren bei 25,3 bis 78,6 % der Patienten zu beobachten (jeweils Spanne aus **ELIANA, ENSIGN, PEDICAR**). Im Median lag der Beginn bei drei Tagen nach Infusion. Im Median waren die fiebrigen Neutropenien nach 7,0 Tagen wieder abgeklungen. 2,9 % der Episoden mit fiebriger Neutropenie blieben 35 Tage und länger bestehen. Infektionen traten bei 63,8 bis 73,4 % der Patienten auf. Die Häufigkeit therapieassoziierter Infektionen lag bei 20,7 bis 60,7 % (jeweils Spanne aus **ELIANA, ENSIGN, PEDICAR**).

Neurologische Ereignisse traten in den Zulassungsstudien bei 34,5 bis 53,6 % der Patienten auf, therapieassoziierte neurologische Ereignisse bei 22,4 bis 50,0 % (jeweils Spanne aus **ELIANA**, **ENSIGN**, **PEDICAR**). Neurologische Ereignisse der Grade 3 und höher traten bei 8,6 % bis 23,2 % der Patienten auf (therapieassoziiert: 5,2 % bis 23,2 %, jeweils Spanne aus **ELIANA**, **ENSIGN**, **PEDICAR**). Bei den beobachteten Ereignissen handelte es sich am häufigsten um Enzephalopathie, Verwirrheitszustände, Delirium und Tremor. Die Ereignisse traten im Median acht Tage nach Infusion auf. Im Median waren die Episoden nach bereits sieben Tagen wieder abgeklungen.

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.

Bei den verfügbaren Studien zu Tisagenlecleucel handelt es sich um einarmige, offene Studien. Um eine Aussage zur Wirksamkeit im Vergleich zu bisherigen Therapieoptionen zu ermöglichen, wurden die Studienergebnisse zu Tisagenlecleucel mit historischen Kontrollen verglichen.

Bei den in die Bewertung eingeschlossenen Studien handelt es sich um einarmige, offene Studien. Eine Detail-Bewertung des Verzerrungspotenzials (mit Einstufung hoch/niedrig) ist für diese Studien nicht angezeigt.

Für die Bewertung von Tisagenlecleucel in der Indikation r/r pedALL wurden die folgenden patientenrelevanten Endpunkte betrachtet:

Mortalität

- Gesamtüberleben

Morbidität

- Ansprechrage
- Minimale Resterkrankung
- Remissionsdauer
- Ereignisfreies Überleben

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- EQ-5D Visual Analog Scale (VAS)
- PedsQL

Verträglichkeit

- UE aller Grade
- UE der CTCAE-Grade 3 und 4

- SUE berichtet
- UE von besonderem Interesse
 - Zytokinfreisetzungssyndrom
 - Fiebrige Neutropenie
 - Hämatopoietische Zytopenie (länger als bis Tag 28 nach Infusion andauernd)
 - Infektionen
 - Neurologische Ereignisse
 - Tumorlysesyndrom

Patientenrelevanz der Endpunkte

Mortalität: Bei der Mortalität handelt es sich um einen auf Basis des SGB V in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses definierten patientenrelevanten Endpunkt.

Morbidität (Ansprechrate, Minimale Resterkrankung, Remissionsdauer, Ereignisfreies Überleben): Im Vorbericht zur Bewertung der alloSZT bei aggressivem B-NHL und T-NHL stellt das IQWiG aufgrund des kurativen Ansatzes der Therapie fest, dass „für Patientinnen und Patienten mit der vorliegenden Erkrankung [...] davon auszugehen (ist), dass ein Rezidiv oder Progress eine infauste Prognose bedeutet und dieser Befund unmittelbar als ‚diagnostischer Schock‘ erlebt wird.“²¹ Die damit verbundenen Endpunkte (Ansprechrate, Remissionsdauer, Ereignisfreies Überleben) werden daher als patientenrelevant betrachtet (18). Auch der G-BA hat im Nutzenbewertungsverfahren nach §35a SGB V von Pertuzumab zur neoadjuvanten Behandlung des Brustkreb festgesetzt, dass „Rezidive [...] als Endpunkt für das Versagen des primären Therapieansatzes und damit des Versuchs der Heilung der Erkrankung in der bewertungsgegenständlichen Indikation patientenrelevant (sind).“²² Da auch die Therapie der pedALL mit kurativer Intention erfolgt, werden die genannten progressions- bzw. rezidivbezogenen Endpunkte auch für das vorliegende Verfahren als patientenrelevant eingestuft. Klinische Daten untermauern die Bedeutung auch für das hier relevante Anwendungsgebiet. Das Erreichen einer Komplettremission bzw. die Dauer der ersten Komplettremission gilt als prognostischer Faktor für das langfristige Überleben (19). Ist bei einem Therapieansprechen auch keine minimale Resterkrankung mehr nachweisbar (MRD negativ), ist die Prognose für den Patienten maximal günstig (20, 21).

²¹ vgl. IQWiG: Vorbericht N17-02. Allogene Stammzelltransplantation bei aggressivem B-NHL und T-NHL“ vom 13.06.2017: „Bei der allo-SZT handelt es sich unabhängig von der Therapielinie, in der sie angewendet wird, um eine Behandlung mit kurativer Intention. Für Patientinnen und Patienten mit den vorliegenden Erkrankungen ist davon auszugehen, dass ein Rezidiv oder Progress nach einer allo-SZT eine infauste Prognose bedeutet und dieser Befund unmittelbar als „diagnostischer Schock“ erlebt wird. Daher werden die Operationalisierungen ereignisfreies Überleben (EFS), krankheitsfreies Überleben (DFS) und progressionsfreies Überleben (PFS) als patientenrelevant betrachtet, sofern sie den sicheren Nachweis für ein Rezidiv bedeuten. Die direkte Patientenrelevanz dieser Endpunkte wird anhand der konkreten Operationalisierung in den jeweiligen Studien überprüft.“

²² Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pertuzumab. Abrufbar unter: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/65/>. Abgerufen am: 29. Juli 2018.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Die Erfassung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität spiegelt direkt die Auswirkungen der Erkrankung bzw. deren Linderung auf das Befinden des Patienten und seinen Alltag wider und ist damit unmittelbar patientenrelevant.

Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse sind ein Aspekt der therapiebedingten Morbidität. Sie umfassen unter anderem vom Patienten direkt spürbare therapiebedingte Symptome und werden daher als patientenrelevant angesehen. Unerwünschte Ereignisse wurden auch vom IQWiG unter Bezugnahme auf § 35b SGB V als patientenrelevanter Endpunkt definiert (22).

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 ALL ist eine maligne, lebensbedrohliche Erkrankung des blutbildenden Systems, die bei Kindern im Alter von 0 bis 14 Jahren ca. 80 % aller Leukämien ausmacht (24, 25). Trotz Fortschritten in der Behandlung treten Rezidive auf oder die Patienten erreichen überhaupt kein Therapieansprechen (26). Bei Patienten, die während des ersten vierwöchigen Zyklus im

Rahmen der Induktionstherapie keine morphologische Remission erreichen, spricht man von einer primär refraktären Erkrankung. Dabei stellt sich die rezidierte oder refraktäre pädiatrische ALL (r/r pedALL) aufgrund fehlender wirksamer und verträglicher Behandlungsstrategien als eine große therapeutische Herausforderung dar. Mit jedem Rezidiv sinken die Überlebensaussichten. Insgesamt liegt die ereignisfreie Überlebensrate nach zehn Jahren bei Patienten mit zwei oder mehr Rezidiven unter 10 % (27). Das Fünfjahresüberleben liegt bei primär refraktären Patienten bei nur 30 % (28).

Für primärrefraktäre Patienten und Patienten mit erstem Rezidiv gibt es keine Standardtherapie. Laut Es werden in Abhängigkeit der patientenindividuellen Situation verschiedene Chemotherapie- bzw. Reinduktionsprotokolle mit oder ohne nachfolgende alloSZT als mögliche Salvage-Therapieoptionen eingesetzt, eine palliative Versorgung eingeleitet, oder die Patienten in klinische Studien eingeschlossen (29, 30). Fortschritte in der Therapie wurden in diesem therapeutischen Einsatzgebiet zuletzt zwar in Inotuzumab Ozogamicin und Blinatumomab erreicht, die im Nutzenbewertungsverfahren einen geringen bzw. beträchtlichen Zusatznutzen attestiert bekamen. Beide werden jedoch nicht kurativ eingestuft, sondern werden mit dem Ziel der Remission angewendet, um Patienten einer alloSZT zuführen zu können.

Mangels passenden Stammzellspenders oder aufgrund von Komorbiditäten bedingt durch die Grunderkrankung oder durch vorangegangene Therapielinien scheiden bis zu 50 % der Patienten für eine Behandlung mit einer alloSZT aus. Abgesehen von diesen grundsätzlichen Bedingungen für eine alloSZT setzt diese auch ein schnelles und effektives Ansprechen auf eine aggressive Hochdosischemotherapie möglichst in Form einer kompletten Remission voraus. Jedoch zeigt sich dies bei primär refraktären Patienten sowie mit zunehmenden Therapielinien immer schwieriger zu erreichen (31). Aufgrund fehlender therapeutischer Möglichkeiten wird dennoch ein Ansprechen angestrebt und ggf. auch ohne Erreichen eines Therapieansprechens transplantiert.

Etwa die Hälfte der Patienten erhält nach erstem Rezidiv eine alloSZT (31). Obwohl kurativ im Ansatz sind die Erfolgsraten einer alloSZT in Summe jedoch mäßig mit einer Fünfjahresüberlebensrate nach der ersten alloSZT von 59,7 % (32). Erfolgt eine alloSZT trotz eines fehlenden Ansprechens auf die Induktionstherapie, liegt die Zweijahresüberlebensrate bei nur noch 15,3 % (33).

Trotz einer erfolgreich durchgeführten ersten alloSZT rezidivieren 29,2 % dieser Patienten (32). Mit jedem weiteren Rezidiv sinkt die Wahrscheinlichkeit ein Ansprechen zu erreichen deutlich. Nach einem dritten Rezidiv liegt die Ansprechrage bei nur 27 % (31). Der Grund dafür liegt in den oftmals zur Diagnose vorliegenden oder im Verlauf erworbenen Mutationen im Krebsgenom dieser Patienten, welche die Sensitivität gegenüber konventionellen Chemotherapien herabsetzen (34, 35).

Da die alloSZT aber wie oben bereits erläutert den bisweilen einzigen kurativen Ansatz in der Behandlung der r/r pedALL darstellt, stellt das weitere Therapieziel ein erneutes Erreichen eines Ansprechens auf eine Polychemotherapie dar, um den Patienten einer erneuten alloSZT zuzuführen. Dies gestaltet sich mit zunehmendem Therapieverlauf jedoch immer schwieriger,

da die meisten Patienten zu schwach für eine erneute Transplantation sind. Unter den Patienten, die sich für eine erneute Transplantation qualifizierten, werden komplette Remissionen mit zunehmenden Behandlungslinien signifikant seltener erreicht (31). Mit jedem weiteren Rezidiv sinkt daher der Anteil der Patienten, die tatsächlich eine alloSZT erhalten weiter. Nach zweitem oder drittem Rezidiv liegt der Patientenanteil mit SZT bei nur noch 22 % bzw. 9 % (31).

Eine Analyse des CIBMTR Registers zeigte außerdem, dass die Häufigkeit einer zweiten alloSZT (unabhängig in welcher Linie) bei 17,3 % liegt (32), die Überlebenschancen jedoch gering sind und die Fünfjahresüberlebensrate für Patienten mit zweiter alloSZT auf 21,6 % abfällt bzw. das mediane Gesamtüberleben bei 12,9 Monaten liegt (32). Oft bleibt diesen Patienten nur noch eine palliative Behandlungsstrategie oder der Einschluss in eine Studie mit einer experimentellen Therapie (29).

Bei der Therapieentscheidung ist neben der Erfolgsaussicht auch die Schwere des Eingriffs zu berücksichtigen. Generell ist die alloSZT mit hohen nicht-Rezidiv-bedingten Mortalitätsraten von 20 % innerhalb von zwei Jahren verbunden (36). Außerdem ist sie mit ernsthaften und potenziell lebensbedrohlichen akuten sowie chronischen Nebenwirkungen assoziiert (37-39). Darüber hinaus kann bei einigen Patienten die Entwicklung von sekundären Malignomen nach erfolgreicher Therapie beobachtet werden. Dies ist zwar keine häufige aber schwerwiegende Konsequenz der Erkrankung und ihrer Therapie (32).

Zusammenfassend besteht beim Patientenkollektiv mit primär refraktärer oder rezidivierender (nach Transplantation oder nach zwei oder mehr Therapielinien) (r/r) pädiatrischer Patienten mit einer B-Zell-ALL ein erheblicher therapeutischer Bedarf an kurativen Ansätzen mit besserer Wirksamkeit und Verträglichkeit im Vergleich zu bisherigen Optionen. Derzeit gibt es keine therapeutischen Ansätze in Deutschland die diesem Anspruch im dargelegten Anwendungsgebiet vollständig gerecht werden. Tisagenlecleucel ist eine patientenindividuelle neuartige Therapieform für Patienten mit r/r pedALL und stellt hierbei erstmals einen kurativen Behandlungsansatz außerhalb der alloSZT dar bei vergleichend besserem Verträglichkeitsprofil.

Die Anwendung von Tisagenlecleucel bei Kindern und jungen erwachsenen Patienten mit rezidivierender oder refraktärer akuter lymphatischer B-Zell-Leukämie (r/r pedALL) nach allogener Stammzelltransplantation (alloSZT) oder bei Nicht-Eignung für eine alloSZT wurde in den einarmigen, multizentrischen Phase-II-Studien **ELIANA**, **ENSIGN** und **PEDICAR** untersucht. 193 Patienten mit r/r pedALL wurden insgesamt mit Tisagenlecleucel behandelt. Die für diese Patienten bisher verfügbaren Behandlungsoptionen beschränkten sich auf palliative Chemotherapien; eine mit Tisagenlecleucel vergleichbare potenziell kurative Therapie ist nicht vorhanden. In einem vergleichenden Studiendesign wäre den Patienten im Kontrollarm ein potenziell kurativer Ansatz vorenthalten worden. Dieses Studiendesign war daher nicht möglich. Die kurze Überlebensdauer der Patienten unter Salvage-Therapie ließ ein Cross-Over-Studiendesign nicht zu.

Im Folgenden werden die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte für die Indikation r/r pedALL aus der Tabelle 4-1 im Einzelnen diskutiert und das Ausmaß unter Berücksichtigung der therapeutischen Bedeutung begründet.

Mortalität

Über zwei Drittel der Patienten sind nach Behandlung mit Tisagenlecleucel nach zwölf Monaten noch am Leben, von den Patienten mit komplettem Therapieansprechen sind es etwa 85 %. Der Vergleich der Zwölf-Monats-Überlebensraten mit historischen Kontrollen zeigt, dass Tisagenlecleucel zu einer signifikanten Verringerung des Mortalitätsrisikos um ca. 60 % bis 80 % führt. Das mediane Gesamtüberleben wurde unter Tisagenlecleucel bei einer medianen Beobachtungsdauer von 24 Monaten noch nicht erreicht, was im Vergleich zur medianen Überlebensdauer von drei bis acht Monaten bei den historischen Kontrollen für eine deutliche Verlängerung der Überlebensdauer spricht. Es ist davon auszugehen, dass die zwei- bis fünffache Erhöhung des Gesamtüberlebens aufgrund der Höhe des Effekts und der einheitlichen Effektrichtung in den Studien nicht allein dem Einfluss von Störgrößen zugeschrieben werden kann. Eine Quantifizierung des Zusatznutzens ist daher möglich und sachgerecht. Gemäß der AM-NutzenV und der Bewertungspraxis des G-BA sowie unter Berücksichtigung der Größe der beobachteten Effekte ergibt sich somit in der Kategorie **Mortalität** ein erheblicher Zusatznutzen von Tisagenlecleucel gegenüber den untersuchten Therapiealternativen.

Morbidität

Das Ansprechen auf Tisagenlecleucel ist signifikant höher als unter den Vergleichstherapien. Etwa doppelt so viele Patienten erreichten demnach unter Tisagenlecleucel ein Therapieansprechen verglichen mit bisherigen Therapien. Weit über zwei Drittel der Patienten mit Therapieansprechen weisen auch keine MRD auf. Eine nicht nachweisbare MRD geht mit einer guten Prognose und einem längeren Überleben einher. Bei etwa zwei Drittel der Patienten mit Therapieansprechen nach Behandlung mit Tisagenlecleucel dauerte die Remission auch nach zwölf Monaten noch an. Da Rezidive in der Regel in den ersten zwölf Monaten auftreten und spätere Rezidive selten sind (31), besteht für Patienten mit stabiler Remission ein Jahr nach Tisagenlecleucel-Infusion eine hohe Heilungschance. Gemäß der AM-NutzenV und der Bewertungspraxis des G-BA sowie unter Berücksichtigung der Größe der beobachteten Effekte ergibt sich somit in der Kategorie **Morbidität** ein erheblicher Zusatznutzen von Tisagenlecleucel gegenüber den untersuchten Therapiealternativen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Nach drei Monaten zeigten etwa 70 % bzw. 80 % der Patienten eine nachhaltige klinisch relevante Verbesserung der Lebensqualität gegenüber Studienbeginn (EQ-5D-VAS bzw. PedsQL). Ein Vergleich mit historischen Kontrollen zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität war aufgrund der Datenlage nicht möglich. Aus den Studiendaten ergibt sich jedoch, dass nach neun Monaten im Mittel der Normwert einer gesunden Population von 83 erreicht wurde (40), was für die schwerkranken, mehrfach vorbehandelten Patienten im Anwendungsgebiet eine

maßgebliche Verbesserung darstellt. Im Vergleich dazu liegt die Lebensqualität bei Patienten unter Behandlung mit einer Chemotherapie, ebenfalls gemessen anhand des *pedSQL*, um etwa ein bis zwei Standardabweichungen (entspricht 12 bis 24 Punkten in der Summenskala) unter den Normwerten (41). Da bereits ein Unterschied von 4,4 Punkten als klinisch relevant eingestuft wird (42), ist die unter Chemotherapie beobachtete Einschränkung der Lebensqualität als stark ausgeprägt einzustufen. Ebenfalls stark eingeschränkt ist die Lebensqualität zwölf Monate nach einer allogenen Stammzelltransplantation. Hier lagen die *pedSQL*-Werte in der Summenskala bei 70,12 und damit um 13 Punkte unter dem Normwert (43). Gemäß der AM-NutzenV, der Bewertungspraxis des G-BA sowie unter Berücksichtigung der Größe der beobachteten Effekte ergibt sich somit in der Kategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen von Tisagenlecleucel.

Verträglichkeit

Fast alle mit Tisagenlecleucel behandelten Patienten hatten mindestens ein unerwünschtes Ereignis. Zu den UE von besonderem Interesse zählten das Zytokinfreisetzungssyndrom (CRS), fiebrige Neutropenie, hämatopoetische Zytopenie (länger als 28 Tage andauernd), Infektionen, neurologische Ereignisse und das Tumorlysesyndrom. Als häufigste Nebenwirkung trat davon das CRS bei rund 80 % der Patienten auf. Das CRS ist auf eine Immunreaktion mit übermäßiger Zytokinfreisetzung zurückzuführen (44). Im Median setzte das CRS drei Tage nach Infusion ein und war im Median nach acht Tagen wieder abgeklungen. Fachärzten für die Behandlung von pädiatrischen und jungen Erwachsenen mit ALL ist die Nebenwirkung bekannt z. B. durch die Anwendung von Blinatumomab. Anhand der Erfahrung aus früheren CAR-T-Studien wurde ein Algorithmus für die Behandlung des CRS in Abhängigkeit des Schweregrads entwickelt, wodurch die Symptome durch trainiertes Fachpersonal gut behandelbar sind (1).

Neben dem CRS wurden bei bis zur Hälfte der Patienten neurologische Ereignisse beobachtet, darunter insbesondere Enzephalopathien, auch bezeichnet als CAR-T-assoziiertes Enzephalopathiesyndrom (CAR-T cell related encephalopathy syndrome, CRES), das auch bei anderen Immunotherapien beobachtet werden kann (44). Der pathologische Mechanismus des CRES ist dabei noch unklar, es kann in Assoziation mit einem CRS, aber auch unabhängig davon auftreten (44). Die Ereignisse traten im Median acht Tage nach Infusion auf und waren im Median nach 7 Tagen abgeklungen. Neurologische Ereignisse werden in der Regel symptomorientiert sowie durch Gabe von Kortikosteroiden behandelt (44).

Weitere, zum Teil nicht behandlungsspezifische Nebenwirkungen sind längeranhaltende Zytopenien, fiebrige Neutropenien und Infektionen. Diese traten bei einem Drittel bis der Hälfte der Patienten auf. Ein bis zwei Drittel dieser Fälle war therapieassoziiert. Längeranhaltende Zytopenien und fiebrige Neutropenien sind im Median nach 62 Tagen bzw. 7 Tagen abgeklungen. Der Umgang mit hämatologischen Blutbildveränderungen und den zugehörigen klinischen Symptomen, wie z. B. ein erhöhtes Infektionsrisiko, ist den behandelnden Ärzten aus dem Behandlungsalltag im Anwendungsgebiet vertraut. Die aufgrund des Wirkmechanismus von Tisagenlecleucel öfters beobachtete hämatologische Blutbildveränderung der B-Zell-Aplasie bzw. die daraus in manchen Fällen resultierende Hypogammaglobulinämie ist bei Bedarf mit intravenöser Gabe von Immunglobulinen gut

kontrollierbar (45). In den Zulassungsstudien wurden B-Zell-Aplasien jedoch noch nicht systematisch erfasst.

Ein Tumorlysesyndrom trat bei wenigen Patienten auf. Laut Fachinformation wird bei Risikopatienten (Patienten mit erhöhten Harnsäurewerten oder hoher Tumorlast) eine Prophylaxe (z. B. Allopurinol) zum Einsatz kommen. Auftretende Fälle können mit leitliniengemäßen Standardmaßnahmen behandelt werden (1).

Für auftretende Nebenwirkungen gibt es Standardtherapien oder definierte Behandlungsansätze bzw. Behandlungsalgorithmen, die sich in den Studien als sehr effektiv erwiesen (1, 44). Um Symptome schnell zu erkennen und den Behandlungsplan schnell und effektiv umzusetzen soll laut Fachinformation nur erfahrendes und trainiertes Fachpersonal in Einrichtungen mit der entsprechenden Infrastruktur eingesetzt werden. So können Symptome frühzeitig erkannt werden und die vorab definierten Behandlungsmöglichkeiten schnell und effektiv eingesetzt werden.

Die Nebenwirkungen resultieren zum einen daraus, dass alle Patienten vor der Behandlung in einem kritischen Gesundheitszustand sind und belastende zytotoxische Behandlungen bekommen. Es können späte Toxizitäten in Folge der chemotherapeutischen Vorbehandlungen auftreten. Zum anderen erklären sich die Nebenwirkungen aus dem durch Tisagenlecleucel stark aktivierten Immunsystem. Außerdem haben Patienten nach einem Nichtansprechen eine antineoplastische Folgetherapie erhalten, meistens Cyclophosphamid, Cytarabin, Fludarabin oder Methotrexat, die ihrerseits Nebenwirkungen mit sich bringen.

Die Betrachtung der Nebenwirkungen sollte unter Berücksichtigung der Alternativen bzw. die bisher fehlenden Therapiealternativen im Anwendungsgebiet erfolgen, insbesondere fehlender kurativer Ansätze, die mitunter mit nur wenigen Monaten verbleibender Lebenszeit einhergingen. Der bisher einzige kurative Ansatz im relevanten Anwendungsgebiet, die alloSZT, ist mit potenziell letalen Nebenwirkungen und einer hohen behandlungsassoziierten Mortalitätsrate von 10 bis 20 % assoziiert (46-48). Unter den schweren akuten Nebenwirkungen sind dabei vor allem Transplantat-gegen-Wirt-Reaktionen, Infektionen oder Blutungen zu nennen (46). Nebenwirkungen können auch weit nach der Transplantation noch auftreten. Zu den Spätfolgen nach alloSZT gehören (49): chronische Transplantat-gegen-Wirt-Reaktionen, Lungenschäden, Niereninsuffizienz bis zum kompletten Nierenversagen mit Dialysepflicht, hormonelle Störungen (z. B. Diabetes mellitus, Wachstumsverzögerung, Schilddrüsenfunktionsstörungen, gestörter Knochenstoffwechsel, Infertilität), dentale Komplikationen (z. B. verzögerter Zahnwechsel, erhöhte Kariesneigung), Entwicklung eines Katarakts und ein erhöhtes Risiko für maligne Zweiterkrankungen.

Aus den verfügbaren Ergebnissen zur Verträglichkeit aus dem historischen Vergleich mit Blinatumomab bzw. CEC ergeben sich keine Anhaltspunkte für einen höheren Schaden durch Tisagenlecleucel. Zudem zeigen die Auswertungen, dass die gesundheitsbezogene Lebensqualität, wenige Monate nach einer Infusion mit Tisagenlecleucel nicht eingeschränkt ist. Dies lässt annehmen, dass keine die Lebensqualität beeinflussenden späten Nebenwirkungen auftreten. Dem Zusatznutzen stehen somit negative Effekte nicht in einem

Ausmaß gegenüber, dass eine Herabstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens gerechtfertigt wäre.

Tabelle 4-73: Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu untersuchenden Arzneimittel

Endpunktkategorie Endpunkt	Tisagenlecleucel bzw. Tisagenlecleucel vs. Komparator	Ausmaß des Zusatznutzens	
Mortalität			
<u>Medianes OS – Monate [95%-KI]</u>			
ELIANA (alle Patienten)	n. b. [28,2; n. b.]	Zusatznutzen; Ausmaß: erheblich	
ENSIGN (alle Patienten)	23,8 [8,8; n. b.]		
PEDICAR (alle Patienten)	37,9 [22,7; n. b.]		
ELIANA+ENSIGN (alle Patienten)	n. b. [23,8; n. b.]		
ELIANA (Patienten mit CR/CRi)	n. b. [28,2; n. b.]		
ENSIGN (Patienten mit CR/CRi)	n. b. [14,8; n. b.]		
PEDICAR (Patienten mit CR/CRi)	n. b. [32,7; n. b.]		
ELIANA+ENSIGN (Patienten mit CR/CRi)	n. b. [28,2; n. b.]		
<u>Historischer Vergleich des medianen OS</u>			
ELIANA+ENSIGN vs. Stackelberg 2016	vs. Blinatumomab mit/ohne SZT n. b. [23,8; n. b.] vs. 7,5 Monate		
ELIANA+ENSIGN vs. Locatelli 2017	Keine Angabe		
	vs. CEC mit/ohne SZT		
ELIANA+ENSIGN vs. Hijjya 2011	n. b. [23,8; n. b.] vs. 2,5 Monate		
ELIANA+ENSIGN vs. Locatelli 2009	n. b. [23,8; n. b.] vs. 7 Monate		
ELIANA+ENSIGN vs. Miano 2012	n. b. [23,8; n. b.] vs. 4,1 Monate		
	vs. Clofarabin mit/ohne SZT		
ELIANA+ENSIGN vs. Jaha 2006	n. b. [23,8; n. b.] vs. 3 Monate		
	vs. Salvage-Chemotherapie mit/ohne SZT		
ELIANA+ENSIGN vs. Stackelberg 2011	n. b. [23,8; n. b.] vs. 5 Monate		

<u>Zwölf-Monatsüberleben – KM-Schätzer in % [95%-KI]</u>		
ELIANA (alle Patienten)	76,4 [65,2; 84,5]	
ENSIGN (alle Patienten)	62,6 [45,8; 75,6]	
PEDICAR (alle Patienten)	78,6 [65,4; 87,2]	
ELIANA+ENSIGN (alle Patienten)	71,4 [62,3; 78,7]	
ELIANA (Patienten mit CR/CRi)	87,1 [75,8; 93,3]	
ENSIGN (Patienten mit CR/CRi)	80,9 [59,3; 91,8]	
PEDICAR (Patienten mit CR/CRi)	83,0 [69,9; 90,8]	
ELIANA+ENSIGN (Patienten mit CR/CRi)	84,9 [75,4; 91,0]	
<u>Historischer Vergleich des Zwölf-Monatsüberlebens</u>		
% [95%-KI]; HR [95%-KI]; p-Wert		
vs. Blinatumomab mit/ohne SZT		
ELIANA+ENSIGN vs. Stackelberg 2016	71 [63,2; 79,9]* vs. 36,9 [26,3; 51,7] ^a HR 0,351 [0,229; 0,536]; <0,0001	
ELIANA+ENSIGN vs. Locatelli 2017	71 [63,2; 79,9] vs. 41,2 [26; 65,3] ^b HR 0,404 [0,229; 0,711]; 0,0017	
vs. CEC (gepoolt) mit/ohne SZT		
ELIANA+ENSIGN vs. Hijjya 2011, Locatelli 2009, Miano 2012	71 [63,2; 79,9] vs. 32,1 [22,3; 46,1] ^c HR 0,268 [0,176; 0,407] <0,0001	
vs. Clofarabin mit/ohne SZT		
ELIANA+ENSIGN vs. Jeha 2006	71 [63,2; 79,9] vs. 24,6 [15,8; 38,2] ^d HR 0,212 [0,14; 0,321]; <0,0001	
vs. Salvage-Chemotherapie mit/ohne SZT		
ELIANA+ENSIGN vs. Stackelberg 2011	71 [63,2; 79,9] vs. 11,8 [5,5; 24,9] ^e HR 0,179 [0,117; 0,273]; <0,0001	
<u>24-Monatsüberleben – KM-Schätzer in % [95%-KI]</u>		
ELIANA (alle Patienten)	66,3 [53,6; 76,2]	
ENSIGN (alle Patienten)	45,7 [25,5; 63,8]	
PEDICAR (alle Patienten)	62,5 [47,8; 74,1]	
ELIANA+ENSIGN (alle Patienten)	59,7 [49,0; 68,9]	

ELIANA (Patienten mit CR/CRi)	74,8 [60,7; 84,4]	
ENSIGN (Patienten mit CR/CRi)	66,2 [39,2; 83,4]	
PEDICAR (Patienten mit CR/CRi)	66,0 [50,9; 77,4]	
ELIANA+ENSIGN (Patienten mit CR/CRi)	72,6 [60,7; 81,4]	
Morbidität		
<u>Ansprechrate (ORR) – n (%) [95%-KI]</u>		Zusatznutzen; Ausmaß: erheblich
ELIANA	65 (82,3) [72,1; 90,0]	
ENSIGN	35 (60,3) [46,6; 73,0]	
PEDICAR	53 (94,6) [85,1; 98,9]	
ELIANA+ENSIGN	100 (73,0) [64,7; 80,2]	
<u>Historischer Vergleich der Ansprechrate ORR – n (%), OR [95%-KI]; p-Wert</u>		
	vs. Blinatumomab mit/ohne SZT	
ELIANA+ENSIGN vs. Stackelberg 2016	100 (73) ^f vs. 27 (38,6) ^a OR 4,304 [2,335; 7,933]; <0,0001	
ELIANA+ENSIGN vs. Locatelli 2017	100 (73) ^f vs. 25 (62,5) ^b OR 1,622 [0,771; 3,409]; 0,2022	
ELIANA+ENSIGN vs. Hijiyama 2011, Locatelli 2009, Miano 2012	vs. CEC (gepoolt) mit/ohne SZT 100 (73) ^f vs. 36 (48,6) ^c OR 2,853 [1,579; 5,155]; 0,0005	
ELIANA+ENSIGN vs. Jeha 2006	vs. Clofarabin mit/ohne SZT 100 (73) ^f vs. 12 (19,7) ^d OR 11,036 [5,29; 23,024]; <0,0001	
ELIANA+ENSIGN vs. Stackelberg 2011	vs. Salvage-Chemotherapie mit/ohne SZT 100 (73) ^f vs. 16 (31,4) ^e OR 5,912 [2,931; 11,923]; <0,0001	
<u>Minimale Resterkrankung (MRD negativ) – n (%) [95%-KI]</u>		
ELIANA	64 (81,0) [70,6; 89,0]	
ENSIGN	33 (56,9) [43,2; 69,8]	
PEDICAR	50 (89,3) [78,1; 96,0]	
ELIANA+ENSIGN	97 (70,8) [62,4; 78,3]	

<p><u>Remissionsdauer – Median (Monate)</u> <u>[95%-KI]</u></p> <p>ELIANA ENSIGN PEDICAR ELIANA+ENSIGN</p>	<p>n. b. [20,0; n. b.] n. b. [5,9; n. b.] 33,4 [8,0; n. b.] n. b. [20,0; n. b.]</p>
<p><u>Historischer Vergleich der medianen Remissionsdauer</u></p> <p>ELIANA+ENSIGN vs. Stackelberg 2016 ELIANA+ENSIGN vs. Locatelli 2017</p> <p>ELIANA+ENSIGN vs. Hijjiya 2011 ELIANA+ENSIGN vs. Locatelli 2009 ELIANA+ENSIGN vs. Miano 2012</p> <p>ELIANA+ENSIGN vs. Jeha 2006</p> <p>ELIANA+ENSIGN vs. Stackelberg 2011</p>	<p>vs. Blinatumomab mit/ohne SZT Keine Angabe Keine Angabe</p> <p>vs. CEC mit/ohne SZT n. b. [20,0; n. b.] vs. 17 Monate n. b. [20,0; n. b.] vs. 6 Monate Keine Angabe</p> <p>vs. Clofarabin mit/ohne SZT n. b. [20,0; n. b.] vs. 7 Monate</p> <p>vs. Salvage-Chemotherapie mit/ohne SZT Keine Angabe</p>
<p><u>Remissionsdauer – Zwölf-Monatsrate rezidivfreier Patienten, KM-Schätzer in %</u> <u>[95%-KI]</u></p> <p>ELIANA ENSIGN PEDICAR ELIANA+ENSIGN</p>	<p>66,3 [51,8; 77,4] 59,6 [37,0; 76,4] 62,8 [46,7; 75,2] 64,0 [52,0; 73,8]</p>
<p><u>Ereignisfreies Überleben – Median (Monate)</u></p> <p>ELIANA ENSIGN PEDICAR ELIANA+ENSIGN</p>	<p>n. b. [9,2; n. b.] 7,9 [4,4; n. b.] 28,8 [8,6; n. b.] 20,9 [8,3; n. b.]</p>

<u>Ereignisfreies Überleben nach zwölf Monaten, KM-Schätzer in % [95%-KI]</u>		
ELIANA	55,9 [43,0; 67,0]	
ENSIGN	44,0 [27,4; 59,5]	
PEDICAR	59,4 [44,0; 71,9]	
ELIANA+ENSIGN	51,3 [41,1; 60,6]	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
<u>EQ-5D-VAS – Klinisch relevante Veränderung nach drei bzw. zwölf Monaten</u>		
ELIANA		Zusatznutzen;
N' zu Studienbeginn	52	Ausmaß:
MW (SD) zu Studienbeginn	66,1 (21,54)	erheblich
Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung nach drei Monaten (MID 10), n/N' (%)	28/41 (68,3)	
Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung nach zwölf Monaten (MID 10), n/N' (%)	16/22 (72,7)	
ENSIGN	Nicht untersucht	
PEDICAR	Nicht untersucht	
<u>PedsQL – Klinisch relevante Veränderung nach drei bzw. zwölf Monaten</u>		
ELIANA		
N' zu Studienbeginn	52	
MW (SD) zu Studienbeginn	58,6 (20,57)	
Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung nach drei Monaten (MID 4,4), n/N' (%)	32/40 (80,0)	
Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung nach zwölf Monaten (MID 4,4), n/N' (%)	19/22 (86,4)	
ENSIGN	Nicht untersucht	
PEDICAR	Nicht untersucht	
Sicherheit und Verträglichkeit		
<u>Unerwünschte Ereignisse – n (%)</u>		
ELIANA	gesamt bzw. therapieassoziiert	Zusatznutzen;
ENSIGN	79 (100,0) / 75 (94,9)	Ausmaß:
PEDICAR	57 (98,3) / 56 (96,6)	größerer/ geringerer
	56 (100,0) / 56 (100,0)	Schaden nicht belegt
<u>Historischer Vergleich – alle UE – n/N' (%), [95%-KI]</u>		
<u>ELIANA+ENSIGN vs. Stackelberg 2016</u>	vs. Blinatumomab	
	136/137 (99,3) vs. 70/70 (100,0) ^a	
	RR 1,00 [0,97; 1,02]	

<u>Unerwünschte Ereignisse Grade 3/4 – n (%)</u>	gesamt bzw. therapieassoziiert	
ELIANA	71 (89,9) / 59 (74,7)	
ENSIGN	50 (86,2) / 46 (79,3)	
PEDICAR	53 (94,6) / 53 (94,6)	
<u>Historischer Vergleich – UE >Grad 3 – n/N (%)</u> , [95%-KI]	vs. CEC	
<u>ELIANA+ENSIGN vs. Hijjiya 2011</u>	121/137 (88,3) vs. 25/25 (100,0) ^f RR 0,90 [0,83; 0,97]	
<u>Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse – n (%)</u>	gesamt bzw. therapieassoziiert	
ELIANA	62 (78,5) / 53 (67,1)	
ENSIGN	45 (77,6) / 42 (72,4)	
PEDICAR	47 (83,9) / 47 (83,9)	
<u>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – n (%)</u>	gesamt bzw. therapieassoziiert	
ELIANA – gesamt	77 (97,5) / 66 (83,5)	
Zytokinfreisetzungssyndrom	61 (77,2) / 61 (77,2)	
Fiebrige Neutropenie	27 (34,2) / 20 (25,3)	
Hämatopoetische Zytopenie**	33 (41,8) / 19 (24,1)	
Infektionen	58 (73,4) / 24 (30,4)	
Neurologische Ereignisse	35 (44,3) / 27 (34,2)	
Tumorlysesyndrom	5 (6,3) / 4 (5,1)	
ENSIGN – gesamt	52 (89,7) / 48 (82,8)	
Zytokinfreisetzungssyndrom	47 (81,0) / 47 (81,0)	
Fiebrige Neutropenie	20 (34,5) / 18 (31,0)	
Hämatopoetische Zytopenie**	22 (37,9) / 13 (22,4)	
Infektionen	37 (63,8) / 12 (20,7)	
Neurologische Ereignisse	20 (34,5) / 13 (22,4)	
Tumorlysesyndrom	2 (3,4) / 1 (1,7)	
PEDICAR – gesamt	54 (96,4) / 54 (96,4)	
Zytokinfreisetzungssyndrom	50 (89,3) / 50 (89,3)	
Fiebrige Neutropenie	44 (78,6) / 44 (78,6)	
Hämatopoetische Zytopenie**	k. A.	
Infektionen	39 (69,6) / 34 (60,7)	

Neurologische Ereignisse	30 (53,6) / 28 (50,0)	
Tumorlysesyndrom	3 (5,4) / 2 (3,6)	

CEC: Clofarabin, Etoposid, Cyclophosphamid; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; KM-Schätzer: Kaplan-Meier-Schätzer; MID: Minimal important difference [*Kleinsten relevanten Unterschied*]; MW: Mittelwert; n: Anzahl der Ereignisse; N: Patienten gesamt; N': Anzahl auswertbarer Patienten; n. b.: nicht bestimmbar; ORR: Overall response rate [*Gesamtansprechrates*]; OS: Overall survival [*Gesamtüberleben*]; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SD: Standard deviation [*Standardabweichung*].

* Berechnung der Konfidenzintervalle auf Basis der Survit Function in R (Konfidenzintervalle der Hauptauswertung wurden mithilfe der Greenwood-Formel berechnet; daraus ergeben sich Abweichungen im Konfidenzintervall).

**Länger als 28 Tage.

a Von Stackelberg 2016; Vergleich mit Blinatumomab.

b Locatelli 2017; Vergleich mit Blinatumomab.

c Gepoolte Analyse aus Miano et al., 2012; Locatelli et al., 2009; Hijiya et al., 2011; Vergleich mit CEC.

d Jeha 2006; Vergleich mit Clofarabin.

e Von Stackelberg 2011; Vergleich mit verschiedenen Salvage-Therapien.

f ORR in sechs Monaten.

Fazit

Bei Kindern, Jugendlichen und jungen erwachsenen Patienten im Alter bis zu 25 Jahren mit refraktärer oder rezidivierender (Rezidiv nach Transplantation oder zweites oder späteres Rezidiv) B-Zell-ALL handelt es sich um Patienten mit schwieriger Therapiesituation und ungünstiger Prognose mit einer sehr kurzen Lebenserwartung. Der Bedarf nach einer Therapie ist erheblich.

Gemäß AM-NutzenV liegt dann ein erheblicher Zusatznutzen vor, wenn 1) eine Heilung der Erkrankung oder 2) eine erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer erreicht wird.

Unter Tisagenlecleucel wurde im Vergleich zu bisherigen Therapieoptionen eine zwei- bis fünffache Verbesserung des Gesamtüberlebens erreicht. Zusätzlich konnte bei etwa doppelt so vielen Patienten im relevanten Anwendungsgebiet ein Therapieansprechen erzielt werden als mit bisherigen Therapieoptionen. Das für das Anwendungsgebiet hohe Einjahresüberleben von über 70 % gepaart mit dem hohen Anteil der Patienten von über 60 % mit einer über zwölf Monate stabilen Remission sowie die geringe Inzidenz an Todesfällen nach zwölf Monaten sprechen in Summe dafür, dass bei einem bedeutenden Teil der Patienten eine langhaltende Remission erreicht werden kann. Die Lebensqualität der Patienten erreicht Normwerte der gesunden Population. Tisagenlecleucel kann eine langanhaltende und stabile Remission bei Patienten mit r/r pedALL bewirken. Dies zeigt, dass durch Tisagenlecleucel das Potenzial für eine langfristige Tumorfreiheit und damit zur Heilung besteht.

Auswertungen zur Sicherheit zeigen im Anwendungsgebiet erwartete Nebenwirkungen wie hämatologische Veränderungen (Zytopenien, fiebrige Neutropenien) und Infektionen. Mit dem Management dieser Ereignisse sind behandelnde Ärzte vertraut. Für Tisagenlecleucel-spezifische Ereignisse wie das Zytokinfreisetzungssyndrom, die B-Zell-Aplasie bzw. die Hypogammaglobulinämie sowie neurologische Ereignisse existieren klare

Behandlungsvorgaben bzw. symptomorientierte Therapieoptionen. Die Nebenwirkungen sind im Allgemeinen beherrschbar, eine negative Auswirkung von Nebenwirkungen auf die Lebensqualität konnte nicht beobachtet werden.

Als Behandlungsoptionen für Patienten mit refraktärer oder rezidivierender ped ALL kamen bis dato nur weitere Chemotherapien, eine alloSZT oder palliative Strategien in Frage, wovon lediglich die alloSZT einen kurativen Ansatz darstellt. Sie wird hauptsächlich in zweiter Linie eingesetzt. Spätere oder wiederholte Transplantationen sind lediglich Ausdruck der fehlenden Therapiealternativen. Die alloSZT ist jedoch eine mit schweren Nebenwirkungen verbundene Option und setzt eine gute Grundkonstitution, einen passenden Spender und ein Therapieansprechen auf Chemotherapie voraus. Viele Patienten im Anwendungsgebiet können diese Voraussetzungen nicht erfüllen. Jüngste therapeutische Fortschritte wie Inotuzumab Ozogamicin oder Blinatumomab gelten als Brückentherapien zur alloSZT, jedoch nicht als eigener kurativer Ansatz. Mehrfache Behandlungsversuche mit bisherigen Optionen ohne nachhaltigen Erfolg lassen nur äußerst geringe Erfolgschancen bei einer Wiederholung der gleichen Behandlungsstrategien für Patienten mit zweitem oder späterem Rezidiv oder wiederholt fehlendem Ansprechen erwarten. Der Wechsel des Therapieansatzes ist angezeigt. Durch Tisagenlecleucel konnte nun ein potenziell kurativer Ansatz für stark vorbehandelte Patienten geschaffen werden, für die es bisher keine solche kurative Therapiemöglichkeit gab.

Zusammenfassend ergibt sich aus der Bewertung der Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Verträglichkeit ein erheblicher Zusatznutzen von Tisagenlecleucel im relevanten Anwendungsgebiet. Es handelt sich somit um eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne der AM-NutzenV, insbesondere um eine erhebliche Verringerung der Mortalität. Bei der Bewertung dieser Ergebnisse ist zu berücksichtigen, dass es sich um einen potenziell kurativen Behandlungseffekt handelt. Nach den Vorgaben der AM-NutzenV sowie unter Berücksichtigung der Effektstärken, des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels ist der Zusatznutzen von Tisagenlecleucel im Anwendungsgebiet als erheblich einzustufen.

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

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

Tabelle 4-74: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Kinder, Jugendliche und junge erwachsene Patienten im Alter bis zu 25 Jahren mit refraktärer oder rezidivierender (Rezidiv nach Transplantation oder zweites oder späteres Rezidiv) akuter lymphatischer B Zell Leukämie (ALL)	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.

Zu Tisagenlecleucel liegen nur einarmige Studien vor. Um einen Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit mit bisher verfügbaren Therapieoptionen zu ermöglichen, wurde mit historischen Kontrollen verglichen. Es wurden nur solche Studien in den Vergleich eingeschlossen, die hinsichtlich Population und Beobachtungsdauer ähnlich waren und damit die Vergleichbarkeit der Studien zu gewährleisten.

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 2005²³, Molenberghs 2010²⁴). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende 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 2006²⁵) 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 2006²⁶) 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

²³ Burzykowski T (Ed.): *The evaluation of surrogate endpoints*. New York: Springer; 2005.

²⁴ 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.

²⁵ Burzykowski T, Buyse M. *Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation*. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

²⁶ Weir CJ, Walley RJ. *Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review*. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

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

Nicht zutreffend.

4.6 Liste der eingeschlossenen 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).

Studie CCTL019B2202 (**ELIANA**):

- Studienberichte (6, 7)
- Studienregistereinträge (59-61, 70)
- Publikation (45)
- Zusatzauswertungen

Studie CCTL019B2205J (**ENSIGN**):

- Studienbericht (8)
- Studienregistereinträge (62-64, 71)
- Zusatzauswertungen

Studie CCTL019B2101J (**PEDICAR**):

- Studienberichte (9, 10)
- Studienregistereinträge (72, 73)
- Zusatzauswertungen

Historische Kontrollen:

- Von Stackelberg 2016 (11)
- Locatelli 2017 (12)
- Jeha 2006 (16)

- Hijiya 2011 (15)
- Locatelli 2009 (14)
- Miano 2012 (13)
- Von Stackelberg 2011 (17)

4.7 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. Novartis. Fachinformation Kymriah. 2018.
2. Commission of the European Communities. Commission implementing decision of 29.4.2014 relating to the designation of "Autologous T cells transduced with lentiviral vector containing a chimeric antigen receptor directed against CD19" as an orphan medicinal product under Regulation (EC) No 141/2000 of the European Parliament and of the Council. 2014.
3. Commission of the European Communities. Commission implementing decision of 14.10.2016 relating to the designation of "Autologous T cells transduced with lentiviral vector containing a chimeric antigen receptor directed against CD19" as an orphan medicinal product under Regulation (EC) No 141/2000 of the European Parliament and of the Council. 2016.
4. Commission of the European Communities. COMP-Bestätigung der Orphan Designation für die Indikation r/r pedALL. 2018.
5. Commission of the European Communities. COMP-Bestätigung der Orphan Designation für die Indikation r/r DLBCL. 2018.
6. Novartis. CCTL019B2202 - A Phase II, single arm, multicenter trial to determine the efficacy and safety of CTL019 in pediatric patients with relapsed and refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia. Studienbericht. 2016.
7. Novartis. CCTL019B2202 - A Phase II, single arm, multicenter trial to determine the efficacy and safety of CTL019 in pediatric patients with relapsed and refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia. Studienbericht. 2017.
8. Novartis. CCTL019B2205J - A Phase II, single arm, multicenter trial to determine the efficacy and safety of CTL019 in pediatric patients with relapsed and refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia. Studienbericht. 2016.
9. Novartis. CCTL019B2101J - A Phase I/IIA study of redirected autologous T cells engineered to contain anti-CD19 attached to TCR zeta and 4-1BB signaling domains in patients with chemotherapy resistant or refractory CD19+ leukemia and lymphoma. Studienbericht. 2016.
10. Novartis. CCTL019B2101J - A Phase I/IIA study of redirected autologous T cells engineered to contain anti-CD19 attached to TCR zeta and 4-1BB signaling domains in patients with chemotherapy resistant or refractory CD19+ leukemia and lymphoma. Studienbericht. 2017.
11. von Stackelberg A, Locatelli F, Zugmaier G, Handgretinger R, Trippett TM, Rizzari C, Bader P, O'Brien MM, Brethon B, Bhojwani D, Schlegel PG, Borkhardt A, Rheingold SR,

- Cooper TM, Zwaan CM, Barnette P, Messina C, Michel G, DuBois SG, Hu K, Zhu M, Whitlock JA, Gore L. Phase I/Phase II Study of Blinatumomab in Pediatric Patients With Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Clin Oncol*. 2016;34(36):4381-9.
12. Locatelli G, Vora A, Rossig C, Peters C, Brethon B, O'Brien M, Belton L, Handgretinger R, editors. Blinatumomab Use in Pediatric and Adolescent Patients With Relapsed/Refractory B-Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia From an Open-Label, Multicenter, Expanded Access Study. . European Hematology Association; June 22-25, 2017; 2017; Madrid, Spain.
13. Miano M, Pistorio A, Putti MC, Dufour C, Messina C, Barisone E, Ziino O, Parasole R, Luciani M, Lo Nigro L, De Rossi G, Varotto S, Bertorello N, Petruzzello F, Calvillo M, Micalizzi C. Clofarabine, cyclophosphamide and etoposide for the treatment of relapsed or resistant acute leukemia in pediatric patients. *Leuk Lymphoma*. 2012;53(9):1693-8.
14. Locatelli F, Testi AM, Bernardo ME, Rizzari C, Bertaina A, Merli P, Pession A, Giraldi E, Parasole R, Barberi W, Zecca M. Clofarabine, cyclophosphamide and etoposide as single-course re-induction therapy for children with refractory/multiple relapsed acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol*. 2009;147(3):371-8.
15. Hijiya N, Thomson B, Isakoff MS, Silverman LB, Steinherz PG, Borowitz MJ, Kadota R, Cooper T, Shen V, Dahl G, Thottassery JV, Jeha S, Maloney K, Paul JA, Barry E, Carroll WL, Gaynon PS. Phase 2 trial of clofarabine in combination with etoposide and cyclophosphamide in pediatric patients with refractory or relapsed acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2011;118(23):6043-9.
16. Jeha S, Gaynon PS, Razzouk BI, Franklin J, Kadota R, Shen V, Luchtman-Jones L, Rytting M, Bomgaars LR, Rheingold S, Ritchey K, Albano E, Arceci RJ, Goldman S, Griffin T, Altman A, Gordon B, Steinherz L, Weitman S, Steinherz P. Phase II study of clofarabine in pediatric patients with refractory or relapsed acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol*. 2006;24(12):1917-23.
17. von Stackelberg A, Volzke E, Kuhl JS, Seeger K, Schrauder A, Escherich G, Henze G, Tallen G, Group A-RBS. Outcome of children and adolescents with relapsed acute lymphoblastic leukaemia and non-response to salvage protocol therapy: a retrospective analysis of the ALL-REZ BFM Study Group. *Eur J Cancer*. 2011;47(1):90-7.
18. IQWiG. Allogene Stammzelltransplantation bei aggressiven B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen und bei T-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen. Abrufbar unter: https://www.iqwig.de/download/N17-02_Allogene-Stammzelltransplantation-bei-aggressivem-B-NHL-und-T-NHL_Vorbericht_V1-0.pdf.
19. Conter V, Rizzari C, Sala A, Chiesa R, Citterio M, Biondi A. Acute lymphoblastic leukemia. *Orphanet Encyclopedia*. 2004;14:1-13.
20. Berry DA, Zhou S, Higley H, Mukundan L, Fu S, Reaman GH, Wood BL, Kelloff GJ, Jessup JM, Radich JP. Association of Minimal Residual Disease With Clinical Outcome in Pediatric and Adult Acute Lymphoblastic Leukemia: A Meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2017;3(7):e170580.
21. Schrappe M. Detection and management of minimal residual disease in acute lymphoblastic leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2014;2014(1):244-9.
22. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden - Version 5.0 vom 10.07.2017. Abrufbar unter: https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Version-5-0.pdf.
23. European Medicines Agency. Request for eligibility to PRIME scheme Autologous T cells transduced with lentiviral vector containing a chimeric antigen receptor directed against CD19/CTL019 - EMA/PRIME/16/027. 2016.

24. Kompetenznetz Leukämien. Strahlentherapie. 2015 [Zuletzt aktualisiert 05.10.2015; abgerufen am 11.01.2018]; Abrufbar unter: www.kompetenznetz-leukaemie.de/content/patienten/behandlung/strahlentherapie.
25. Coebergh J, Reedijk A, de Vries E, Martos C, Jakab Z, Steliarova-Foucher E, Kamps W. Leukaemia incidence and survival in children and adolescents in Europe during 1978–1997. Report from the Automated Childhood Cancer Information System project. *Eur J Cancer*. 2006;42(13):2019-36.
26. Hunger SP, Mullighan CG. Acute Lymphoblastic Leukemia in Children. *N Engl J Med*. 2015;373(16):1541-52.
27. Reismuller B, Peters C, Dworzak MN, Potschger U, Urban C, Meister B, Schmitt K, Dieckmann K, Gadner H, Attarbaschi A, Mann G, Austrian ALLBFMSG. Outcome of children and adolescents with a second or third relapse of acute lymphoblastic leukemia (ALL): a population-based analysis of the Austrian ALL-BFM (Berlin-Frankfurt-Munster) study group. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2013;35(5):e200-4.
28. Oudot C, Auclerc MF, Levy V, Porcher R, Piguet C, Perel Y, Gandemer V, Debre M, Vermylen C, Pautard B, Berger C, Schmitt C, Leblanc T, Cayuela JM, Socie G, Michel G, Leverger G, Baruchel A. Prognostic factors for leukemic induction failure in children with acute lymphoblastic leukemia and outcome after salvage therapy: the FRALLE 93 study. *J Clin Oncol*. 2008;26(9):1496-503. Epub 2008/03/20.
29. Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie. S1-Leitlinie 025/014: Akute lymphoblastische- (ALL) Leukämie im Kindesalter. 2016.
30. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines Version 5.2017 - Acute lymphoblastic leukemia. Abrufbar unter: www.nccn.org.
31. Ko RH, Ji L, Barnette P, Bostrom B, Hutchinson R, Raetz E, Seibel NL, Twist CJ, Eckroth E, Sposto R, Gaynon PS, Loh ML. Outcome of patients treated for relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia: a Therapeutic Advances in Childhood Leukemia Consortium study. *J Clin Oncol*. 2010;28(4):648-54.
32. Crotta A, Zhang J, Keir C. Survival after stem-cell transplant in pediatric and young-adult patients with relapsed and refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Curr Med Res Opin*. 2018:1-6.
33. Kato M, Horikoshi Y, Okamoto Y, Takahashi Y, Hasegawa D, Koh K, Takita J, Inoue M, Kigasawa H, Ogawa A. Second allogeneic hematopoietic SCT for relapsed ALL in children. Bone marrow transplantation. 2012;47(10):1307-11.
34. Meyer JA, Wang J, Hogan LE, Yang JJ, Dandekar S, Patel JP, Tang Z, Zumbo P, Li S, Zavadil J, Levine RL, Cardozo T, Hunger SP, Raetz EA, Evans WE, Morrison DJ, Mason CE, Carroll WL. Relapse-specific mutations in NT5C2 in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Nat Genet*. 2013;45(3):290-4.
35. Mullighan CG, Zhang J, Kasper LH, Lerach S, Payne-Turner D, Phillips LA, Heatley SL, Holmfeldt L, Collins-Underwood JR, Ma J, Buetow KH, Pui CH, Baker SD, Brindle PK, Downing JR. CREBBP mutations in relapsed acute lymphoblastic leukaemia. *Nature*. 2011;471(7337):235-9.
36. Goldstone AH, Richards SM, Lazarus HM, Tallman MS, Buck G, Fielding AK, Burnett AK, Chopra R, Wiernik PH, Foroni L, Paietta E, Litzow MR, Marks DI, Durrant J, McMillan A, Franklin IM, Luger S, Ciobanu N, Rowe JM. In adults with standard-risk acute lymphoblastic leukemia, the greatest benefit is achieved from a matched sibling allogeneic transplantation in first complete remission, and an autologous transplantation is less effective than conventional consolidation/maintenance chemotherapy in all patients: final results of the International ALL Trial (MRC UKALL XII/ECOG E2993). *Blood*. 2008;111(4):1827-33.

37. Wingard JR, Majhail NS, Brazauskas R, Wang Z, Sobocinski KA, Jacobsohn D, Sorrow ML, Horowitz MM, Bolwell B, Rizzo JD, Socie G. Long-term survival and late deaths after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *J Clin Oncol.* 2011;29(16):2230-9.
38. Baker KS, Ness KK, Weisdorf D, Francisco L, Sun CL, Forman S, Bhatia S. Late effects in survivors of acute leukemia treated with hematopoietic cell transplantation: a report from the Bone Marrow Transplant Survivor Study. *Leukemia.* 2010;24(12):2039-47.
39. Sorrow M, Storer B, Sandmaier BM, Maloney DG, Chauncey TR, Langston A, Maziarz RT, Pulsipher M, McSweeney PA, Storb R. Hematopoietic cell transplantation-comorbidity index and Karnofsky performance status are independent predictors of morbidity and mortality after allogeneic nonmyeloablative hematopoietic cell transplantation. *Cancer.* 2008;112(9):1992-2001.
40. Varni JW, Seid M, Kurtin PS. PedsQL 4.0: reliability and validity of the Pediatric Quality of Life Inventory version 4.0 generic core scales in healthy and patient populations. *Med Care.* 2001;39(8):800-12.
41. Sung L, Yanofsky R, Klaassen RJ, Dix D, Pritchard S, Winick N, Alexander S, Klassen A. Quality of life during active treatment for pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Int J Cancer.* 2011;128(5):1213-20.
42. Varni JW, Burwinkle TM, Seid M, Skarr D. The PedsQL 4.0 as a pediatric population health measure: feasibility, reliability, and validity. *Ambul Pediatr.* 2003;3(6):329-41.
43. Clarke SA, Skinner R, Guest J, Darbyshire P, Cooper J, Vora A, Urquhart T, Jenney M, Powell J, Eiser C. Clinical outcomes and health-related quality of life (HRQOL) following haemopoietic stem cell transplantation (HSCT) for paediatric leukaemia. *Child Care Health Dev.* 2011;37(4):571-80.
44. Mahadeo KM, Khazal SJ, Abdel-Azim H, Fitzgerald JC, Taraseviciute A, Bollard CM, Tewari P, Duncan C, Traube C, McCall D, Steiner ME, Cheifetz IM, Lehmann LE, Mejia R, Slopis JM, Bajwa R, Kebriaei P, Martin PL, Moffet J, McArthur J, Petropoulos D, O'Hanlon Curry J, Featherston S, Foglesong J, Shoberu B, Gulbis A, Mireles ME, Hafemeister L, Nguyen C, Kapoor N, Rezvani K, Neelapu SS, Shpall EJ, Pediatric Acute Lung I, Sepsis Investigators N. Management guidelines for paediatric patients receiving chimeric antigen receptor T cell therapy. *Nat Rev Clin Oncol.* 2018.
45. Maude SL, Laetsch TW, Buechner J, Rives S, Boyer M, Bittencourt H, Bader P, Verneris MR, Stefanski HE, Myers GD, Qayed M, De Moerloose B, Hiramatsu H, Schlis K, Davis KL, Martin PL, Nemecek ER, Yanik GA, Peters C, Baruchel A, Boissel N, Mechinaud F, Balduzzi A, Krueger J, June CH, Levine BL, Wood P, Taran T, Leung M, Mueller KT, Zhang Y, Sen K, Lebwohl D, Pulsipher MA, Grupp SA. Tisagenlecleucel in Children and Young Adults with B-Cell Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med.* 2018;378(5):439-48.
46. Dini G, Zecca M, Balduzzi A, Messina C, Masetti R, Fagioli F, Favre C, Rabusin M, Porta F, Biral E, Ripaldi M, Iori AP, Rognoni C, Prete A, Locatelli F, Associazione Italiana Ematologia ed Oncologia Pediatrica-Hematopoietic Stem Cell Transplantation G. No difference in outcome between children and adolescents transplanted for acute lymphoblastic leukemia in second remission. *Blood.* 2011;118(25):6683-90.
47. Jacobsohn DA, Hewlett B, Ranalli M, Seshadri R, Duerst R, Kletzel M. Outcomes of unrelated cord blood transplants and allogeneic-related hematopoietic stem cell transplants in children with high-risk acute lymphocytic leukemia. *Bone Marrow Transplant.* 2004;34(10):901-7.
48. Mateos MK, O'Brien TA, Oswald C, Gabriel M, Ziegler DS, Cohn RJ, Russell SJ, Barbaric D, Marshall GM, Trahair TN. Transplant-related mortality following allogeneic

hematopoietic stem cell transplantation for pediatric acute lymphoblastic leukemia: 25-year retrospective review. *Pediatr Blood Cancer*. 2013;60(9):1520-7.

49. Frangoul H, Najjar J, Simmons J, Domm J. Long-term follow-up and management guidelines in pediatric patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Semin Hematol*. 2012;49(1):94-103.

50. Evidera. Treatments of Children with Relapsed/Refractory Acute Lymphocytic Leukemia (r/r ALL): A Systematic Literature Review and Meta-analysis. [Technical Report]. 2017.

51. Evidera, PPD. Indirect Treatment Comparison in Relapsed/Refractory Pediatric Acute Lymphocytic Leukemia (r/r pALL). [Technical Report]. 2018.

52. European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. EMA/CHMP/205/95/Rev.4. Abrufbar unter:

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/01/WC500137128.pdf.

53. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Rapid Report: Aussagekräftigkeit von Surrogatendpunkten in der Onkologie. Abrufbar unter: https://www.iqwig.de/download/A10-05_Rapid_Report_Version_1-1_Surrogatendpunkte_in_der_Onkologie.pdf.

54. Rabin R, de Charro F. EQ-5D: a measure of health status from the EuroQol Group. *Ann Med*. 2001;33(5):337-43.

55. Wille N, Badia X, Bonsel G, Burstrom K, Cavrini G, Devlin N, Egmar AC, Greiner W, Gusi N, Herdman M, Jelsma J, Kind P, Scalone L, Ravens-Sieberer U. Development of the EQ-5D-Y: a child-friendly version of the EQ-5D. *Qual Life Res*. 2010;19(6):875-86.

56. Pickard AS, Neary MP, Cella D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. *Health Qual Life Outcomes*. 2007;5:70.

57. Webster K, Cella D, Yost K. The Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT) Measurement System: properties, applications, and interpretation. *Health Qual Life Outcomes*. 2003;1:79.

58. Varni JW, Seid M, Rode CA. The PedsQL: measurement model for the pediatric quality of life inventory. *Med Care*. 1999;37(2):126-39.

59. Novartis. NCT02435849 - Determine Efficacy and Safety of CTL019 in Pediatric Patients With Relapsed and Refractory B-cell ALL (ELIANA). Registereintrag: clinicaltrials.gov. 2018 [Zuletzt aktualisiert 21.03.2018; abgerufen am 16.07.2018]; Abrufbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02435849>.

60. Novartis. NCT02435849 - Determine Efficacy and Safety of CTL019 in Pediatric Patients With Relapsed and Refractory B-cell ALL (ELIANA). Registereintrag: ICTRP. 2018 [Zuletzt aktualisiert 11. Juni 2018; abgerufen am 18.07.2018]; Abrufbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02435849>.

61. Novartis. 2013-003205-25 - A Phase II, single arm, multicenter trial to determine the efficacy and safety of CTL019 in pediatric patients with relapsed and refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia. Registereintrag: [Pharmnet.bund](http://pharmnet.bund.de). 2016 [Zuletzt aktualisiert 22.01.2016; abgerufen am 26.05.2018]; Abrufbar unter: www.pharmnet-bund.de.

62. Novartis. NCT02228096 - Study of Efficacy and Safety of CTL019 in Pediatric ALL Patients. Registereintrag: clinicaltrials.gov. 2018 [Zuletzt aktualisiert 19.03.2018; abgerufen am 11.07.2018]; Abrufbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02228096>.

63. Novartis. EUCTR2015-003736-13-Outside-EU/EEA - A Phase II, single arm, multicenter trial to determine the efficacy and safety of CTL019 in pediatric patients with

relapsed and refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia. Registereintrag: ICTRP. 2017 [Zuletzt aktualisiert 02. Oktober 2017; abgerufen am 05.06.2018]; Abrufbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003736-13-Outside-EU/EEA>.

64. Novartis. NCT02228096 - Study of Efficacy and Safety of CTL019 in Pediatric ALL Patients. Registereintrag: ICTRP. 2018 [Zuletzt aktualisiert 11.06.2018; abgerufen am 18.07.2018]; Abrufbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02228096>.

65. Amgen. NCT01471782 - Clinical Study With Blinatumomab in Pediatric and Adolescent Patients With Relapsed/Refractory B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia Registereintrag: clinicaltrials.gov. 2017 [Zuletzt aktualisiert 08.02.2017; abgerufen am 19.06.2018]; Abrufbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01471782>.

66. Amgen. 2010-024264-18 -A Single-Arm Multicenter Phase II Study preceded by Dose Evaluation to Investigate the Efficacy, Safety, and Tolerability of the BiTE® Antibody Blinatumomab (MT103) in Pediatric and Adolescent Patients with Relapsed/Refractory B-Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL). Registereintrag: EU-CTR. 2016 [Zuletzt aktualisiert 08.12.2016; abgerufen am 19.06.2018]; Abrufbar unter: www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-024264-18/results.

67. Amgen. 2010-024264-18 -A Single-Arm Multicenter Phase II Study preceded by Dose Evaluation to Investigate the Efficacy, Safety, and Tolerability of the BiTE® Antibody Blinatumomab (MT103) in Pediatric and Adolescent Patients with Relapsed/Refractory B-Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL). Registereintrag: ICTRP. 2016 [Zuletzt aktualisiert 05.09.2016; abgerufen am 23.05.2018]; Abrufbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-024264-18-DE>.

68. Genzyme. NCT00315705 - A Study of Clofarabine in Combination With Etoposide and Cyclophosphamide in Children With Acute Leukemias. Registereintrag: clinicaltrials.gov. 2014 [Zuletzt aktualisiert 14.04.2014; abgerufen am 19.06.2018]; Abrufbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00315705>.

69. Genzyme. 2015-001174-18 - A Phase I/II Dose-Escalation Study of Clofarabine in Combination with Etoposide and Cyclophosphamide in Pediatric Patients with Refractory or Relapsed Acute Leukemias. Registereintrag: EU-CTR. 2016 [Zuletzt aktualisiert 23.05.2016; abgerufen am 19.06.2018]; Abrufbar unter: www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-001174-18/3rd.

70. Novartis. 2013-003205-25 - A Phase II, single arm, multicenter trial to determine the efficacy and safety of CTL019 in pediatric patients with relapsed and refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia. Registereintrag: EU-CTR. 2016 [Zuletzt aktualisiert 22.01.2016; abgerufen am 26.05.2018]; Abrufbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2013-003205-25>.

71. Novartis. 2015-003736-13 - A Phase II, single arm, multicenter trial to determine the efficacy and safety of CTL019 in pediatric patients with relapsed and refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia. Registereintrag: EU-CTR. 2017 [Zuletzt aktualisiert 29.09.2017; abgerufen am 06.09.2018]; Abrufbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-003736-13/3rd>.

72. University of Pennsylvania. NCT01626495 - Phase I/IIA Study of CART19 Cells for Patients With Chemotherapy Resistant or Refractory CD19+ Leukemia and Lymphoma (Pedi CART19). Registereintrag: clinicaltrials.gov. 2018 [Zuletzt aktualisiert 05.04.2018; abgerufen am 05.06.2018]; Abrufbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01626495>.

73. University of Pennsylvania. NCT01626495 - Phase I/IIA Study of CART19 Cells for Patients With Chemotherapy Resistant or Refractory CD19+ Leukemia and Lymphoma (Pedi CART19). Registereintrag: ICTRP. 2018 [Zuletzt aktualisiert 11.06.2018; abgerufen am 28.07.2018]; Abrufbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01626495>.
74. Amgen. NCT02187354 - Expanded Access Protocol - Blinatumomab in Pediatric & Adolescent Subjects With Relapsed/Refractory B-precursor ALL (RIALTO). 2017 [Zuletzt aktualisiert 19.12.2017; abgerufen am 27.07.2018]; Abrufbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02187354>
75. Evidera, PPD. Corrections for Indirect Treatment Comparison in Relapsed/Refractory Pediatric Acute Lymphocytic Leukemia (r/r pALL). [Technical Report]. 2018.
76. Porter D, Frey N, Wood PA, Weng Y, Grupp SA. Grading of cytokine release syndrome associated with the CAR T cell therapy tisagenlecleucel. J Hematol Oncol. 2018;11(1):35.
77. Szende A, Janssen B, Cabases J. Self-Reported Population Health: An International Perspective based on EQ-5D. Dordrecht, Heidelberg, New York, London: Springer; 2014.
78. Evidera. Sensitivity Analysis to Validate the Clinical Trial Filter Used in the Literature Database Searches for the Systematic Literature Review (SLR) on Relapsed/refractory Acute Lymphoblastic Leukemia (R/R ALL) in Children and Young Adults. 2018.

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):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	08.12.2010	
Zeitsegment	1980 to 2010 week 50	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²⁷] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/	1686
3	Repaglinide/	2118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.	1069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti.	32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.	2854
7	or/1-6	3467
8	Diabetes mellitus/	224164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	379777
11	or/8-10	454517
12	(random* or double-blind*).tw.	650136
13	placebo*.mp.	243550
14	or/12-13	773621
15	and/7,11,14	719

²⁷ 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 ArzneimittelThema:

Randomisierte Studien zu Tisagenlecleucel bei der pädiatrischen B-Zell-ALL

Datenbanken:

MEDLINE, EMBASE, COCHRANE Central Register of Controlled Trials

(keine generellen Einschränkungen)

Suchstrategien:

Datenbank	MEDLINE(R) Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, MEDLINE(R) Daily and Ovid MEDLINE(R)	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	02.07.2018	
Zeitsegment	1946 to Present	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach 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.	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	(Tisagenlecleucel* or CART-019 or "CART 019" or CART019* or CART-19 or "cart 19" or Cart19* or CTL-019 or CTL019* or "ctl 019" or Kymriah* or LG-740 or LG740* or "lg 740").mp.	83
2	1823078-37-0.rn.	0
3	("chimeric antigen receptor" and (T-cell or "T")).mp.	1610
4	("CAR" and (T-cell or "T")).mp.	2224
5	("CD19 targeted chimeric antigen receptor" or "CD19 targeted CAR T" or "CD19 targeted CAR" or "CD19 specific chimeric antigen receptor" or "CD19 specific CAR T" or "CD19 specific CAR" or "CD19 directed chimeric antigen receptor" or "CD19 directed CAR T" or "CD19 directed CAR" or "anti CD19 chimeric antigen receptor" or "anti CD19 CAR T" or "anti CD19 CAR Ts" or "anti CD19 CAR" or "Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy Targeting CD19").mp.	262
6	or/1-5	2626
7	exp Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma/	25991
8	exp Precursor B-Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma/	1953
9	(leukemia* or leukaemia*).mp.	302845
10	("B cell ALL" or "B ALL" or "Pre B ALL").mp.	4425

11	or/7-10	304727
12	randomized controlled trial.pt.	463067
13	randomized.mp.	744534
14	placebo.mp.	196037
15	or/12-14	803176
16	and/6,11,15	6
17	remove duplicates from 16	6

Datenbank	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	02.07.2018	
Zeitsegment	1974 to 2018 June 29	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach 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.	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp tisagenlecleucel T/	260
2	(Tisagenlecleucel* or CART-019 or "CART 019" or CART019* or CART-19 or "cart 19" or Cart19* or CTL-019 or CTL019* or "ctl 019" or Kymriah* or LG-740 or LG740* or "lg 740").mp.	329
3	1823078-37-0.rn.	0
4	("chimeric antigen receptor" and (T-cell or "T")).mp.	4463
5	("CAR" and (T-cell or "T")).mp.	5011
6	("CD19 targeted chimeric antigen receptor" or "CD19 targeted CAR T" or "CD19 targeted CAR" or "CD19 specific chimeric antigen receptor" or "CD19 specific CAR T" or "CD19 specific CAR" or "CD19 directed chimeric antigen receptor" or "CD19 directed CAR T" or "CD19 directed CAR" or "anti CD19 chimeric antigen receptor" or "anti CD19 CAR T" or "anti CD19 CAR Ts" or "anti CD19 CAR" or "Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy Targeting CD19").mp.	714
7	or/1-6	6310
8	exp acute lymphoblastic leukemia/	47454
9	(leukemia* or leukaemia*).mp.	438912
10	("B cell ALL" or "B ALL" or "Pre B ALL").mp.	8139
11	or/8-10	441918
12	random:.tw.	1314354
13	placebo:.mp.	422098
14	double-blind:.tw.	190510

15	or/12-14	1562745
16	and/7,11,15	49
17	remove duplicates from 16	47

Datenbank	COCHRANE Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	02.07.2018	
Zeitsegment	May 2018	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	(Tisagenlecleucel* or CART-019 or "CART 019" or CART019* or CART-19 or "cart 19" or Cart19* or CTL-019 or CTL019* or "ctl 019" or Kymriah* or LG-740 or LG740* or "lg 740").mp.	18
2	("chimeric antigen receptor" and (T-cell or "T")).mp.	129
3	("CAR" and (T-cell or "T")).mp.	162
4	("CD19 targeted chimeric antigen receptor" or "CD19 targeted CAR T" or "CD19 targeted CAR" or "CD19 specific chimeric antigen receptor" or "CD19 specific CAR T" or "CD19 specific CAR" or "CD19 directed chimeric antigen receptor" or "CD19 directed CAR T" or "CD19 directed CAR" or "anti CD19 chimeric antigen receptor" or "anti CD19 CAR T" or "anti CD19 CAR Ts" or "anti CD19 CAR" or "Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy Targeting CD19").mp.	61
5	or/1-4	187
6	exp Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma/	994
7	exp Precursor B-Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma/	28
8	(leukemia* or leukaemia*).mp.	11013
9	("B cell ALL" or "B ALL" or "Pre B ALL").mp.	103975
10	or/6-9	112624
11	and/5,10	109
12	remove duplicates from 11	108

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 UntersuchungenThema:

Klinische Studien zur Therapie pädiatrischer und junger erwachsener Patienten im Alter bis 25 Jahre mit rezidivierter oder refraktärer B-Zell-ALL

Datenbanken:

MEDLINE, EMBASE, COCHRANE Central Register of Controlled Trials

Suchstrategien:

Datenbank	Medline und Medline In-Process	
Suchoberfläche	PubMed	
Datum der Suche	02.07.2018	
Zeitsegment	1946 to 2 July 2018	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	"Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma"[Mesh] OR "acute lymphocytic leukemia" OR "acute lymphocytic leukaemia" OR ((lymphocyt*[TIAB] OR lymphoblast*[TIAB] OR lymphat*[TIAB] OR lymphoid*[TIAB]) AND (leukemi*[TIAB] OR leukaemi*[TIAB]) AND acute[TIAB])	48711
2	relapsed OR relapses OR relapsing OR refractory OR chemorefractory OR drug-resistant OR "drug resistant" OR failed OR failure OR "transplant ineligible" OR "stem cell transplant ineligible" OR "SCT ineligible"	2137707
3	#1 AND #2	11487
4	"Clinical Trials as Topic"[Mesh] OR "Clinical Trial" [ptyp] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR "Randomized Controlled Trial" [ptyp] OR "Cross-Over Studies"[Mesh] OR "Prospective Studies"[Mesh] OR random* OR "random allocation" OR randomized OR randomised OR "double-blind" OR "single-blind" OR "single blind" OR "double blind" OR "clinical trial" "phase 1" OR "phase 2" OR "phase 1/2" OR "phase 1/phase 2" OR "phase 3" OR "phase 4" OR "Clinical Study"[ptyp] OR "Clinical Trial, Phase I"[ptyp] OR "Clinical Trial, Phase II"[ptyp] OR "Clinical Trial, Phase III"[ptyp] OR "Clinical Trial, Phase IV" [ptyp] OR "Controlled Clinical Trial"[ptyp] OR "Multicenter Study"[ptyp] OR placebo* OR "prospective study" OR single-arm OR "single arm" OR open-label OR "open label" OR trial OR "nonblinded" OR non-blinded OR non-randomized OR nonrandomized OR non-randomised OR nonrandomised OR parallel-group OR "parallel study" OR superiority OR non-inferiority	2370402

5	#3 And #4	2181
6	#5 limited to articles published in English or German language	2062

Datenbank	EMBASE	
Suchoberfläche	EMBASE	
Datum der Suche	02.07.2018	
Zeitsegment	1974 to 2018 July 02	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	('acute lymphocytic leukemia'/exp OR 'acute lymphocytic leukaemia' OR 'acute lymphoblastic leukemia'/exp OR 'acute lymphoblastic leukaemia') OR ((lymphocyt* OR lymphoblast* OR lymphat* OR lymphoid*) NEAR/1 (leukemi* OR leukaemi*)):ab,ti AND (acute NEAR/3 (lymphocyt* OR lymphoblast* OR lymphat* OR lymphoid*)):ab,ti	66549
2	relapsed OR relapses OR relapsing OR refractory OR chemotrfractory OR failed OR failure OR 'transplant ineligible' OR 'stem cell transplant ineligible' OR 'SCT ineligible'	1,846,199
3	#1 AND #2	13,769
4	'crossover procedure' OR random* OR 'random allocation' OR randomized OR randomised OR 'double-blind' OR 'single-blind' OR 'single blind' OR 'double blind' OR 'clinical trial' OR 'phase 1' OR 'phase 2' OR 'phase 1/2' OR 'phase 1/phase 2' OR 'phase 3' OR 'phase 4' OR placebo* OR 'prospective study' OR 'single arm' OR 'open label' OR trial OR 'nonblinded' OR 'non blinded' OR 'non randomized' OR nonrandomized OR 'non randomised' OR nonrandomised OR 'parallel group' OR 'parallel study' OR superiority OR 'non inferiority' OR 'clinical trial'/it OR 'clinical trial (topic)/it OR 'controlled clinical trial'/it OR 'controlled study'/it OR 'major clinical study'/it OR 'multicenter study'/it OR 'phase 1 clinical trial'/it OR 'phase 2 clinical trial'/it OR 'phase 2 clinical trial (topic)/it OR 'prospective study'/it OR 'randomized controlled trial'/it	3063867
5	#3 AND #4	3708
6	#5 NOT ('conference abstract'/it OR 'conference paper'/it OR 'conference review'/it)	2435
7	#6 limited to articles published in English or German language	2215

Datenbank	COCHRANE Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Cochrane Library	
Datum der Suche	02.07.2018	
Zeitsegment	1946 to 2018 July 02	
#	Suchbegriffe	Ergebnis

1	MeSH descriptor: [Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma] explode all trees	1067
2	"acute lymphocytic leukemia" OR "acute lymphoblastic leukemia" OR "acute lymphocytic leukaemia" OR "acute lymphoblastic leukaemia" OR ((lymphocyt* OR lymphoblast* OR lymphat* OR lymphoid*) NEAR/1 (leukemi* OR leukaemi*)):ab,ti AND (acute NEAR/3 (lymphocyt* OR lymphoblast* OR lymphat* OR lymphoid*)):ab,ti	2603
3	relapsed OR relapses OR relapsing OR refractory OR failed OR failure OR "transplant ineligible" OR "stem cell transplant ineligible" OR "SCT ineligible"	114353
4	(#1 OR #2) AND #3	740
5	#4 limited to "Trials" category in the Cochrane Library search results	645

Die Suchschritte für die Selektion klinischer Studien wurden auf Sensitivität validiert (78).

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern 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 jedes durchsuchte Studienregister ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters (z. B. [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), die Internetadresse, unter der das Studienregister 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:

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	08.12.2010
Suchstrategie	(Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
Treffer	23

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

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	02.07.2018
Suchstrategie	Search Terms= Tisagenlecleucel OR Tisagenlecleucel-T OR CART-019 OR CART019 OR CART-19 OR Cart19 OR CTL-019 OR CTL019 OR Kymriah OR LG-740 OR LG740
Treffer	42

Studienregister	ICTRP
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx
Datum der Suche	02.07.2018
Suchstrategie	Search Terms= Tisagenlecleucel OR Tisagenlecleucel-T OR CART-019 OR CART019 OR CART-19 OR Cart19 OR CTL-019 OR CTL019 OR Kymriah OR LG-740 OR LG740
Treffer	35 Treffer, 22 Studien

Studienregister	PharmNet.Bund
Internetadresse	www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	02.07.2018
Suchstrategie	Suche nach: Tisagenlecleucel? Im Feld: Active substance CART-019? Im Feld: Active substance CART019? Im Feld: Active substance CART-19? Im Feld: Active substance Cart19? Im Feld: Active substance CTL-019? Im Feld: Active substance CTL019? Im Feld: Active substance Kymriah? Im Feld: Active substance LG-740? Im Feld: Active substance LG740? Im Feld: Active substance
Treffer	3

Studienregister	EU-CTR
Internetadresse	www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	02.07.2018
Suchstrategie	Search Terms= Tisagenlecleucel OR Tisagenlecleucel-T OR CART-019 OR CART019 OR CART-19 OR Cart19 OR CTL-019 OR CTL019 OR Kymriah OR LG-740 OR LG740
Treffer	6

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

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	02.07.2018
Suchstrategie	Search Terms = (Acute Lymphocytic Leukemia OR Acute Lymphoblastic Leukemia OR Acute Lymphocytic Leukaemia OR Acute Lymphoblastic Leukaemia) AND (relapsed OR refractory)
Treffer	1160

Studienregister	ICTRP
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx
Datum der Suche	02.07.2018
Suchstrategie	Advanced Search: in the Title: Acute lymphocytic leukemia OR acute Lymphoblastic leukemia OR Acute lymphocytic leukaemia OR acute Lymphoblastic leukaemia in the Condition: refractory OR relapsed Recruitment Status: ALL
Treffer	105

Studienregister	PharmNet.Bund
Internetadresse	www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	02.07.2018
Suchstrategie	Suche 1: leu*emi* Im Feld: Medical Condition und a*ut* Im Feld: Medical Condition und refra*t* Im Feld: Medical Condition oder Suche 2: leu*emi* Im Feld: Medical Condition und a*ut* Im Feld: Medical Condition und relaps* Im Feld: Medical Condition
Treffer	53

Studienregister	EU-CTR
Internetadresse	www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	02.07.2018
Suchstrategie	Search Terms= ((acute lymphocytic leukemia OR acute lymphoblastic leukemia) AND (relapsed OR refractory)) OR ((acute lymphocytic leukaemia OR acute lymphoblastic leukaemia) AND (relapsed OR refractory))
Treffer	63

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

Thema:

Tisagenlecleucel: Randomisierte kontrollierte Studien bei der pädiatrischen B-Zell-ALL

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
01	Rossig C, Pule M, Altvater B, Saiagh S, Wright G, Ghorashian S, et al. Vaccination to improve the persistence of CD19CAR gene-modified T cells in relapsed pediatric acute lymphoblastic leukemia. <i>Leukemia</i> . ;31(5):1087-95, 2017	Anderer Studientyp
02	Zhang T, Cao L, Xie J, Shi N, Luo Z, Yue D, et al. Efficiency of CD19 chimeric antigen receptor-modified T cells for treatment of B cell malignancies in phase I clinical trials: A meta-analysis. <i>Oncotarget</i> .;6(32):33961-71, 2015	Anderer Studientyp

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

Thema:

Klinische Studien zur Therapie pädiatrischer und junger erwachsener Patienten im Alter bis 25 Jahre mit rezidivierter oder refraktärer B-Zell-ALL

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
01	Zhu, M., Kratzer, A., Johnson, J., Holland, C., Brandl, C., Singh, I., Wolf, A., Doshi, S. Blinatumomab Pharmacodynamics and Exposure–Response Relationships in Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia. <i>Journal of Clinical Pharmacology</i> 58. 168-179, 2018	Keine populations-spezifischen Ergebnisse
02	Park, J. H., Rivière, I., Gonen, M., Wang, X., Sénéchal, B., Curran, K. J., Sauter, C., Wang, Y., Santomaso, B., Mead, E., Roshal, M., Maslak, P., Davila, M., Brentjens, R. J., Sadelain, M. Long-term follow-up of CD19 CAR therapy in acute lymphoblastic leukemia. <i>New England Journal of Medicine</i> 378. 449-459, 2018	Keine populations-spezifischen Ergebnisse
03	Topp, M. S., Stelljes, M., Zugmaier, G., Barnette, P., Heffner, L. T., Trippett, T., Duell, J., Bargou, R. C., Holland, C., Benjamin, J. E., Klinger, M., Litzow, M. R. Blinatumomab retreatment after relapse in patients with relapsed/refractory B-precursor acute lymphoblastic leukemia. <i>Leukemia</i> 32. 562-565, 2018	Anderer Publikationstyp
04	Schrapppe, M., Bleckmann, K., Zimmermann, M., Biondi, A., Möricke, A., Locatelli, F., Cario, G., Rizzari, C., Attarbaschi, A., Valsecchi, M. G., Bartram, C. R., Barisone, E., Niggli, F., Niemeyer, C., Testi, A. M., Mann, G., Ziino, O., Schäfer, B., Panzer-Grümayer, R., Beier, R., Parasole, R., Göhring, G., Ludwig, W. D., Casale, F., Schlegel, P. G., Basso, G., Conter, V. Reduced-Intensity delayed intensification in standard-Risk pediatric acute lymphoblastic leukemia defined by undetectable minimal residual disease: Results of an international randomized trial (AIEOP-BFM ALL 2000). <i>Journal of Clinical Oncology</i> 36. 244-253, 2018	Andere Indikation
05	Hill, J. A., Li, D., Hay, K. A., Green, M. L., Cherian, S., Chen, X., Riddell, S. R., Maloney, D. G., Boeckh, M., Turtle, C. J. Infectious complications of CD19-targeted chimeric antigen receptor-modified T-cell immunotherapy. <i>Blood</i> 131. 121-130, 2018	Keine populations-spezifischen Ergebnisse
06	Kantarjian, H. M., Su, Y., Jabbour, E. J., Bhattacharyya, H., Yan, E., Cappelleri, J. C., Marks, D. I. Patient-reported outcomes from a phase 3 randomized controlled trial of inotuzumab ozogamicin versus standard therapy for relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia. <i>Cancer</i> 124. 2151-2160, 2018	Keine populations-spezifischen Ergebnisse
07	Kuhlen, M., Willasch, A. M., Dalle, J. H., Wachowiak, J., Yaniv, I., Ifversen, M., Sedlacek, P., Guengoer, T., Lang, P., Bader, P., Sufliarska, S., Balduzzi, A., Strahm, B., Von Luetlichau, I., Hoell, J. I., Borkhardt, A., Klingebiel, T., Schrapppe, M., Von Stackelberg, A., Glogova, E., Poetschger, U., Meisel, R., Peters, C. Outcome of relapse after allogeneic HSCT in children with ALL enrolled in the ALL-SCT 2003/2007 trial. <i>British Journal of Haematology</i> 180. 82-89, 2018	Anderes Studiendesign
08	Jabbour, E. J., Deangelo, D. J., Stelljes, M., Stock, W., Liedtke, M., Gökbüget, N., O'Brien, S., Wang, T., Paccagnella, M. L., Sleight, B., Vandendries, E., Advani, A. S., Kantarjian, H. M. Efficacy and safety analysis by age cohort of inotuzumab ozogamicin in patients with	Keine populations-spezifischen Ergebnisse

	relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia enrolled in INOVATE. <i>Cancer</i> 15. 1722-1732, 2018	
09	Hay, K. A., Hanafi, L. A., Li, D., Gust, J., Liles, W. C., Wurfel, M. M., López, J. A., Chen, J., Chung, D., Harju-Baker, S., Cherian, S., Chen, X., Riddell, S. R., Maloney, D. G., Turtle, C. J. Kinetics and biomarkers of severe cytokine release syndrome after CD19 chimeric antigen receptor–modified T-cell therapy. <i>Blood</i> 130. 2295-2306, 2017	Keine populations-spezifischen Ergebnisse
10	Wayne, A. S., Shah, N. N., Bhojwani, D., Silverman, L. B., Whitlock, J. A., Stetler-Stevenson, M., Sun, W., Liang, M., Yang, J., Kreitman, R. J., Lanasa, M. C., Pastan, I. Phase 1 study of the anti-CD22 immunotoxin moxetumomab pasudotox for childhood acute lymphoblastic leukemia. <i>Blood</i> 130. 1620-1627, 2017	Anderer Intervention
11	Erratum: Complete hematologic and molecular response in adult patients with relapsed/refractory philadelphia chromosome–positive b-precursor acute lymphoblastic leukemia following treatment with blinatumomab: Results from a phase II, single-arm, multicenter study. <i>Journal of Clinical Oncology</i> 35. 2856, 2017	Keine populations-spezifischen Ergebnisse
12	Yan, C. H., Liu, Q. F., Wu, D. P., Zhang, X., Xu, L. P., Zhang, X. H., Wang, Y., Huang, H., Bai, H., Huang, F., Ma, X., Huang, X. J. Prophylactic Donor Lymphocyte Infusion (DLI) Followed by Minimal Residual Disease and Graft-versus-Host Disease–Guided Multiple DLIs Could Improve Outcomes after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Patients with Refractory/Relapsed Acute Leukemia. <i>Biology of Blood and Marrow Transplantation</i> 23. 1311-1319, 2017	Keine populations-spezifischen Ergebnisse
13	Cooper, T. M., Sison, E. A. R., Baker, S. D., Li, L., Ahmed, A., Trippett, T., Gore, L., Macy, M. E., Narendran, A., August, K., Absalon, M. J., Boklan, J., Pollard, J., Magoon, D., Brown, P. A. A phase 1 study of the CXCR4 antagonist plerixafor in combination with high-dose cytarabine and etoposide in children with relapsed or refractory acute leukemias or myelodysplastic syndrome: A Pediatric Oncology Experimental Therapeutics Investigators’ Consortium study (POE 10-03). <i>Pediatric Blood and Cancer</i> 64, 2017	Keine relevanten Ergebnisse
14	Hu, Y., Wu, Z., Luo, Y., Shi, J., Yu, J., Pu, C., Liang, Z., Wei, G., Cui, Q., Sun, J., Jiang, J., Xie, J., Tan, Y., Ni, W., Tu, J., Wang, J., Jin, A., Zhang, H., Cai, Z., Xiao, L., Huang, H. Potent Anti-leukemia activities of Chimeric antigen Receptor-modified T cells against CD19 in Chinese patients with relapsed/refractory acute lymphocytic leukemia. <i>Clinical Cancer Research</i> 23. 3297-3306, 2017	Keine relevanten Ergebnisse
15	Rouce, R. H., Heslop, H. E. Equal opportunity CAR T cells. <i>Blood</i> 129. 3275-3277, 2017	Anderer Publikationstyp
16	Martinelli, G., Boissel, N., Chevallier, P., Ottmann, O., Gökbüget, N., Topp, M. S., Fielding, A. K., Rambaldi, A., Ritchie, E. K., Papayannidis, C., Sterling, L. R., Benjamin, J., Stein, A. Complete	Keine populations-spezifischen Ergebnisse

	hematologic and molecular response in adult patients with relapsed/refractory philadelphia chromosome-positive B-precursor acute lymphoblastic leukemia following treatment with blinatumomab: Results from a phase II, single-arm, multicenter study. <i>Journal of Clinical Oncology</i> 35. 1795-1802, 2017	
17	Stein, A., Palmer, J., Tsai, N. C., Al Malki, M. M., Aldoss, I., Ali, H., Aribi, A., Farol, L., Karanes, C., Khaled, S., Liu, A., O'Donnell, M., Parker, P., Pawlowska, A., Pullarkat, V., Radany, E., Rosenthal, J., Sahebi, F., Salhotra, A., Sanchez, J. F., Schultheiss, T., Spielberger, R., Thomas, S. H., Snyder, D., Nakamura, R., Marcucci, G., Forman, S. J., Wong, J. Phase I Trial of Total Marrow and Lymphoid Irradiation Transplantation Conditioning in Patients with Relapsed/Refractory Acute Leukemia. <i>Biology of Blood and Marrow Transplantation</i> 23. 618-624, 2017	Keine populations-spezifischen Ergebnisse
18	Patel, P. R., Rondelli, D. Total Marrow and Lymphoid Irradiation to Rescue Refractory Leukemia. <i>Biology of Blood and Marrow Transplantation</i> 23. 536-537, 2017	Anderer Publikationstyp
19	Kantarjian, H., Stein, A., Gökbuget, N., Fielding, A. K., Schuh, A. C., Ribera, J. M., Wei, A., Dombret, H., Foà, R., Bassan, R., Arslan, Ö, Sanz, M. A., Bergeron, J., Demirkan, F., Lech-Maranda, E., Rambaldi, A., Thomas, X., Horst, H. A., Brüggemann, M., Klapper, W., Wood, B. L., Fleishman, A., Nagorsen, D., Holland, C., Zimmerman, Z., Topp, M. S. Blinatumomab versus chemotherapy for advanced acute lymphoblastic leukemia. <i>New England Journal of Medicine</i> 376. 836-847, 2017	Keine populations-spezifischen Ergebnisse
20	Short, N. J., Kantarjian, H., Jabbour, E., Cortes, J. E., Thomas, D. A., Rytting, M. E., Daver, N., Alvarado, Y., Konopleva, M., Kebriaei, P., Wierda, W. G., Dinardo, C. D., Bivins, C., McCue, D., Richie, M. A., Ravandi, F. A phase I study of moxetumomab pasudotox in adults with relapsed or refractory B-cell acute lymphoblastic leukaemia. <i>British Journal of Haematology</i> 182. 443-444, 2018	Andere Intervention
21	Alexander, T. B., Lacayo, N. J., Choi, J. K., Ribeiro, R. C., Pui, C. H., Rubnitz, J. E. Phase I study of selinexor, a selective inhibitor of nuclear export, in combination with fludarabine and cytarabine, in pediatric relapsed or refractory acute leukemia. <i>Journal of Clinical Oncology</i> 34. 4094-4101, 2016	Keine relevanten Ergebnisse
22	Brower, V. Phase 1/2 study of blinatumomab in relapsed paediatric ALL. <i>The Lancet. Oncology</i> 17. e525, 2016	Anderer Publikationstyp
23	Yan, C. H., Wang, Y., Wang, J. Z., Chen, Y. H., Chen, Y., Wang, F. R., Sun, Y. Q., Mo, X. D., Han, W., Chen, H., Zhang, X. H., Xu, L. P., Liu, K. Y., Huang, X. J. Minimal residual disease- and graft-vs.-host disease-guided multiple consolidation chemotherapy and donor lymphocyte infusion prevent second acute leukemia relapse after allotransplant. <i>Journal of Hematology and Oncology</i> 9, 2016	Keine populations-spezifischen Ergebnisse

24	Ueda, M., De Lima, M., Caimi, P., Tomlinson, B., Little, J., Creger, R., Lazarus, H., Cooper, B. Concurrent blinatumomab and donor lymphocyte infusions for treatment of relapsed pre-B-cell ALL after allogeneic hematopoietic cell transplant. Bone Marrow Transplantation 51. 1253-1255, 2016	Anderer Publikationstyp
25	Kantarjian, H. M., DeAngelo, D. J., Stelljes, M., Martinelli, G., Liedtke, M., Stock, W., Gökbuget, N., O'Brien, S., Wang, K., Wang, T., Paccagnella, M. L., Sleight, B., Vandendries, E., Advani, A. S. Inotuzumab ozogamicin versus standard therapy for acute lymphoblastic leukemia. New England Journal of Medicine 375. 740-753, 2016	Keine populations-spezifischen Ergebnisse
26	Cooper, T. M., Cassar, J., Eckroth, E., Malvar, J., Sposto, R., Gaynon, P., Chang, B. H., Gore, L., August, K., Pollard, J. A., DuBois, S. G., Silverman, L. B., Oesterheld, J., Gammon, G., Magoon, D., Annesley, C., Brown, P. A. A phase i study of quizartinib combined with chemotherapy in relapsed childhood leukemia: A Therapeutic Advances in Childhood Leukemia & Lymphoma (TACL) study. Clinical Cancer Research 22. 4014-4022, 2016	Keine relevanten Ergebnisse
27	Folan, S. A., Rexwinkle, A., Autry, J., Bryan, J. C. Blinatumomab: Bridging the Gap in Adult Relapsed/Refractory B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia 16. S2-S5, 2016	Anderer Publikationstyp
28	Badar, T., Handisides, D. R., Benito, J. M., Richie, M. A., Borthakur, G., Jabbour, E., Harutyunyan, K., Konoplev, S., Faderl, S., Kroll, S., Andreeff, M., Pearce, T., Kantarjian, H. M., Cortes, J. E., Thomas, D. A., Konopleva, M. Phase I study of evofosfamide, an investigational hypoxia-activated prodrug, in patients with advanced leukemia. American Journal of Hematology 91. 800-805, 2016	Andere Intervention
29	Wartman, L. D., Fiala, M. A., Fletcher, T., Hawkins, E. R., Cashen, A., D. Ipersio J.F, Jacoby, M. A., Stockerl-Goldstein, K. E., Pusic, I., Uy, G. L., Westervelt, P., Vij, R. A phase i study of carfilzomib for relapsed or refractory acute myeloid and acute lymphoblastic leukemia. Leukemia and Lymphoma 57. 728-730, 2016	Keine relevanten Ergebnisse
30	Lu, A., Fang, Y., Du, X., Li, Y., Cai, Z., Yu, K., Zhao, L., Wang, B., Wu, J., Cheng, Y., Zuo, Y., Jia, Y., Tan, F., Ding, L., Lu, J., Zhang, L., Huang, X. Efficacy, safety and pharmacokinetics of clofarabine in Chinese pediatric patients with refractory or relapsed acute lymphoblastic leukemia: a phase II, multi-center study. Blood cancer journal 6. e400, 2016	Anderer Publikationstyp
31	Mullighan, C. G., Jeha, S., Pei, D., Payne-Turner, D., Coustan-Smith, E., Roberts, K. G., Waanders, E., Choi, J. K., Ma, X., Raimondi, S. C., Fan, Y., Yang, W., Song, G., Yang, J. J., Inaba, H., Downing, J. R., Leung, W. H., Bowman, W. P., Relling, M. V., Evans, W. E., Zhang, J., Campana, D., Pui, C. H. Outcome of children with hypodiploid	Andere Indikation

	ALL treated with risk-directed therapy based on MRD levels. Blood 126. 2896-2899, 2015	
32	Zugmaier, G., Gökbuget, N., Klinger, M., Viardot, A., Stelljes, M., Neumann, S., Horst, H. A., Marks, R., Faul, C., Diedrich, H., Reichle, A., Brüggemann, M., Holland, C., Schmidt, M., Einsele, H., Bargou, R. C., Topp, M. S. Long-term survival and T-cell kinetics in relapsed/refractory ALL patients who achieved MRD response after blinatumomab treatment. Blood 126. 2578-2584, 2015	Keine populations-spezifischen Ergebnisse
33	Przepiorka, D., Ko, C. W., Deisseroth, A., Yancey, C. L., Candau-Chacon, R., Chiu, H. J., Gehrke, B. J., Gomez-Broughton, C., Kane, R. C., Kirshner, S., Mehrotra, N., Ricks, T. K., Schmiel, D., Song, P., Zhao, P., Zhou, Q., Farrell, A. T., Pazdur, R. FDA approval: Blinatumomab. Clinical Cancer Research 21. 4035-4039, 2015	Keine populations-spezifischen Ergebnisse
34	Gambacorti-Passerini, C., Kantarjian, H. M., Kim, D. W., Khoury, H. J., Turkina, A. G., Brümmendorf, T. H., Matczak, E., Bardy-Bouxin, N., Shapiro, M., Turnbull, K., Leip, E., Cortes, J. E. Long-term efficacy and safety of bosutinib in patients with advanced leukemia following resistance/intolerance to imatinib and other tyrosine kinase inhibitors. American Journal of Hematology 90. 755-768, 2015	Keine populations-spezifischen Ergebnisse
35	Sugita, J., Kawashima, N., Fujisaki, T., Kakihana, K., Ota, S., Matsuo, K., Miyamoto, T., Akashi, K., Taniguchi, S., Harada, M., Teshima, T. HLA-Haploidentical Peripheral Blood Stem Cell Transplantation with Post-Transplant Cyclophosphamide after Busulfan-Containing Reduced-Intensity Conditioning. Biology of Blood and Marrow Transplantation 21. 1646-1652, 2015	Keine relevanten Ergebnisse
36	Chow, E. J., Asselin, B. L., Schwartz, C. L., Doody, D. R., Leisenring, W. M., Aggarwal, S., Baker, K. S., Bhatia, S., Constine, L. S., Freyer, D. R., Lipshultz, S. E., Armenian, S. H. Late mortality after dexrazoxane treatment: A report from the Children's Oncology Group. Journal of Clinical Oncology 33. 2639-2645, 2015	Keine populations-spezifischen Ergebnisse
37	Kaplan, J. B., Plataniias, L. C., Giles, F. J. Predicting resistance to dasatinib therapy for patients with Philadelphia-positive leukemia with prior tyrosine kinase inhibitor failure. Leukemia and Lymphoma 56. 1922-1923, 2015	Anderer Publikationstyp
38	Daver, N., Bumber, Y., Kantarjian, H., Ravandi, F., Cortes, J., Rytting, M. E., Kawedia, J. D., Basnett, J., Culotta, K. S., Zeng, Z., Lu, H., Richie, M. A., Garris, R., Xiao, L., Liu, W., Baggerly, K. A., Jabbour, E., O'Brien, S., Burger, J., Bendall, L. J., Thomas, D., Konopleva, M. A phase I/II study of the mTOR inhibitor everolimus in combination with hyperCVAD chemotherapy in patients with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia. Clinical Cancer Research 21. 2704-2714, 2015	Keine relevanten Ergebnisse
39	Kadia, T. M., Kantarjian, H. M., Thomas, D. A., O'Brien, S., Estrov, Z., Ravandi, F., Jabbour, E., Pemmaraju, N., Daver, N., Wang, X., Jain, P., Pierce, S., Brandt, M., Garcia-Manero, G., Cortes, J.,	Keine populations-spezifischen Ergebnisse

	Borthakur, G. Phase II study of methotrexate, vincristine, pegylated-asparaginase, and dexamethasone (MOpAD) in patients with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia. <i>American Journal of Hematology</i> 90. 120-124, 2015	
40	Topp, M. S., Gökbüget, N., Stein, A. S., Zugmaier, G., O'Brien, S., Bargou, R. C., Dombret, H., Fielding, A. K., Heffner, L., Larson, R. A., Neumann, S., Foà, R., Litzow, M., Ribera, J. M., Rambaldi, A., Schiller, G., Brüggemann, M., Horst, H. A., Holland, C., Jia, C., Maniar, T., Huber, B., Nagorsen, D., Forman, S. J., Kantarjian, H. M. Safety and activity of blinatumomab for adult patients with relapsed or refractory B-precursor acute lymphoblastic leukaemia: A multicentre, single-arm, phase 2 study. <i>The Lancet Oncology</i> 16. 57-66, 2015	Keine populations-spezifischen Ergebnisse
41	Raetz, E. A., Cairo, M. S., Borowitz, M. J., Lu, X., Devidas, M., Reid, J. M., Goldenberg, D. M., Wegener, W. A., Zeng, H., Whitlock, J. A., Adamson, P. C., Hunger, S. P., Carroll, W. L. Re-induction chemoimmunotherapy with epratuzumab in relapsed acute lymphoblastic leukemia (ALL): Phase II results from Children's Oncology Group (COG) study ADVL04P2. <i>Pediatric Blood and Cancer</i> 62. 1171-1175, 2015	Andere Intervention
42	Manabe, A., Kawasaki, H., Shimada, H., Kato, I., Kodama, Y., Sato, A., Matsumoto, K., Kato, K., Yabe, H., Kudo, K., Kato, M., Saito, T., Saito, A. M., Tsurusawa, M., Horibe, K. Imatinib use immediately before stem cell transplantation in children with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: Results from Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group (JPLSG) Study Ph(+) ALL04. <i>Cancer Medicine</i> 4. 682-689, 2015	Keine relevanten Ergebnisse
43	Rubnitz, J. E., Inaba, H., Kang, G., Gan, K., Hartford, C., Triplett, B. M., Dallas, M., Shook, D., Gruber, T., Pui, C. H., Leung, W. Natural killer cell therapy in children with relapsed leukemia. <i>Pediatric Blood and Cancer</i> 62. 1468-1472, 2015	Keine relevanten Ergebnisse
44	Eckert, C., Hagedorn, N., Sramkova, L., Mann, G., Panzer-Grümayer, R., Peters, C., Bourquin, J. P., Klingebiel, T., Borkhardt, A., Cario, G., Alten, J., Escherich, G., Astrahantseff, K., Seeger, K., Henze, G., Von Stackelberg, A. Monitoring minimal residual disease in children with high-risk relapses of acute lymphoblastic leukemia: Prognostic relevance of early and late assessment. <i>Leukemia</i> 29. 1648-1655, 2015	Anderes Studiendesign
45	Lee, D. W., Kochenderfer, J. N., Stetler-Stevenson, M., Cui, Y. K., Delbrook, C., Feldman, S. A., Fry, T. J., Orentas, R., Sabatino, M., Shah, N. N., Steinberg, S. M., Stroncek, D., Tschernia, N., Yuan, C., Zhang, H., Zhang, L., Rosenberg, S. A., Wayne, A. S., Mackall, C. L. T cells expressing CD19 chimeric antigen receptors for acute lymphoblastic leukaemia in children and young adults: A phase 1 dose-escalation trial. <i>The Lancet</i> 385. 517-528, 2015	Keine relevanten Ergebnisse
46	Osterweil, N. Young adults with ALL have better survival with pediatric regimens. <i>Oncology Report</i> 11. 20-21, 2015	Anderer Publikationstyp

47	Wendling, P. CAR-T cell therapy rolls on in refractory pediatric ALL. <i>Oncology Report</i> 11. 21-22, 2015	Anderer Publikationstyp
48	Oriol, A. Treatment of relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia in adult patients. <i>Acta Haematologica</i> 133. 89-90, 2015	Anderer Publikationstyp
49	Topp, M. S., Gökbuget, N., Zugmaier, G., Klappers, P., Stelljes, M., Neumann, S., Viardot, A., Marks, R., Diedrich, H., Faul, C., Reichle, A., Horst, H. A., Brüggemann, M., Wessiepe, D., Holland, C., Alekar, S., Mergen, N., Einsele, H., Hoelzer, D., Bargou, R. C. Phase II trial of the anti-CD19 bispecific T cell-engager blinatumomab shows hematologic and molecular remissions in patients with relapsed or refractory B-precursor acute lymphoblastic leukemia. <i>Journal of Clinical Oncology</i> 32. 4134-4140, 2014	Keine populations-spezifischen Ergebnisse
50	De Astis, E., Clavio, M., Raiola, A. M., Ghiso, A., Guolo, F., Minetto, P., Galaverna, F., Miglino, M., Di Grazia, C., Ballerini, F., Marani, C., Pastori, G., Mitscheunig, L., Cruciani, F., Lovera, D., Varaldo, R., Ghiggi, C., Lemoli, R. M., Bacigalupo, A., Gobbi, M. Liposomal daunorubicin, fludarabine, and cytarabine (FLAD) as bridge therapy to stem cell transplant in relapsed and refractory acute leukemia. <i>Annals of Hematology</i> 93. 2011-2018, 2014	Keine populations-spezifischen Ergebnisse
51	Horwitz, M. E., Chao, N. J., Rizzieri, D. A., Long, G. D., Sullivan, K. M., Gasparetto, C., Chute, J. P., Morris, A., McDonald, C., Waters-Pick, B., Stiff, P., Wease, S., Peled, A., Snyder, D., Cohen, E. G., Shoham, H., Landau, E., Friend, E., Peleg, I., Aschengrau, D., Yackoubov, D., Kurtzberg, J., Peled, T. Umbilical cord blood expansion with nicotinamide provides long-term multilineage engraftment. <i>Journal of Clinical Investigation</i> 124. 3121-3128, 2014	Keine relevanten Ergebnisse
52	Kantarjian, H. M., Cortes, J. E., Kim, D. W., Khoury, H. J., Brümmendorf, T. H., Porkka, K., Martinelli, G., Durrant, S., Leip, E., Kelly, V., Turnbull, K., Besson, N., Gambacorti-Passerini, C. Bosutinib safety and management of toxicity in leukemia patients with resistance or intolerance to imatinib and other tyrosine kinase inhibitors. <i>Blood</i> 123. 1309-1318, 2014	Keine populations-spezifischen Ergebnisse
53	Advani, A. S., McDonough, S., Coutre, S., Wood, B., Radich, J., Mims, M., O'Donnell, M., Elkins, S., Becker, M., Othus, M., Appelbaum, F. R. SWOG S0910: A phase 2 trial of clofarabine/cytarabine/epratuzumab for relapsed/refractory acute lymphocytic leukaemia. <i>British Journal of Haematology</i> 165. 504-509, 2014	Keine populations-spezifischen Ergebnisse
54	Burke, M. J., Lamba, J. K., Pounds, S., Cao, X., Ghodke-Puranik, Y., Lindgren, B. R., Weigel, B. J., Verneris, M. R., Miller, J. S. A therapeutic trial of decitabine and vorinostat in combination with chemotherapy for relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia. <i>American Journal of Hematology</i> 89. 889-895, 2014	Keine relevanten Ergebnisse

55	Maude, S. L., Frey, N., Shaw, P. A., Aplenc, R., Barrett, D. M., Bunin, N. J., Chew, A., Gonzalez, V. E., Zheng, Z., Lacey, S. F., Mahnke, Y. D., Melenhorst, J. J., Rheingold, S. R., Shen, A., Teachey, D. T., Levine, B. L., June, C. H., Porter, D. L., Grupp, S. A. Chimeric antigen receptor T cells for sustained remissions in leukemia. <i>New England Journal of Medicine</i> 371. 1507-1517, 2014	Keine populations-spezifischen Ergebnisse
56	Alwan, A. F., Matti, B. F., Naji, A. S., Jawad, A. M. The Efficacy of Fludarabine, High Dose Cytosine Arabinoside with Granulocyte Colony Stimulating Factor (FLAG) Protocol as Salvage Therapy for Refractory/Relapsed Acute Leukemias in Adult Iraqi Patients. <i>Indian Journal of Hematology and Blood Transfusion</i> 30. 231-235, 2014	Keine populations-spezifischen Ergebnisse
57	Fraser, C., Brown, P., Megason, G., Ahn, H. S., Cho, B., Kirov, I., Frankel, L., Aplenc, R., Bensen-Kennedy, D., Munteanu, M., Weaver, J., Harker-Murray, P. Open-label bendamustine monotherapy for pediatric patients with relapsed or refractory acute leukemia: Efficacy and tolerability. <i>Journal of Pediatric Hematology/Oncology</i> 36. e212-e218, 2014	Keine populations-spezifischen Ergebnisse
58	Benton, C. B., Thomas, D. A., Yang, H., Ravandi, F., Rytting, M., O'Brien, S., Franklin, A. R., Borthakur, G., Dara, S., Kwari, M., Pierce, S. R., Jabbour, E., Kantarjian, H., Garcia-Manero, G. Safety and clinical activity of 5-aza-2'-deoxycytidine (decitabine) with or without Hyper-CVAD in relapsed/refractory acute lymphocytic leukaemia. <i>British Journal of Haematology</i> 167. 356-365, 2014	Keine populations-spezifischen Ergebnisse
59	Masurekar, A., Fong, C., Hussein, A., Revesz, T., Hoogerbrugge, P. M., Love, S., Ciria, C., Parker, C., Krishnan, S., Saha, V. The optimal use of PEG-Asparaginase in relapsed ALL-Lessons from the ALLR3 clinical trial. <i>Blood Cancer Journal</i> 4, 2014	Anderer Publikationstyp
60	Cortes, J. E., Kim, D. W., Pinilla-Ibarz, J., Le Coutre, P., Paquette, R., Chuah, C., Nicolini, F. E., Apperley, J. F., Khoury, H. J., Talpaz, M., DiPersio, J., DeAngelo, D. J., Abruzzese, E., Rea, D., Baccarani, M., Müller, M. C., Gambacorti-Passerini, C., Wong, S., Lustgarten, S., Rivera, V. M., Clackson, T., Turner, C. D., Haluska, F. G., Guilhot, F., Deininger, M. W., Hochhaus, A., Hughes, T., Goldman, J. M., Shah, N. P., Kantarjian, H. A phase 2 trial of ponatinib in Philadelphia chromosome-positive leukemias. <i>New England Journal of Medicine</i> 369. 1783-1796, 2013	Keine populations-spezifischen Ergebnisse
61	Locke, F., Agarwal, R., Kunnavakkam, R., Van Besien, K., Larson, R. A., Odenike, O., Godley, L. A., Liu, H., Le Beau, M. M., Gurbuxani, S., Thirman, M. J., Sipkins, D., White, C., Artz, A., Stock, W. A novel clofarabine bridge strategy facilitates allogeneic transplantation in patients with relapsed/refractory leukemia and high-risk myelodysplastic syndromes. <i>Bone Marrow Transplantation</i> 48. 1437-1443, 2013	Keine relevanten Ergebnisse
62	Gorin, N. C., Isnard, F., Garderet, L., Ikhlef, S., Corm, S., Quesnel, B., Legrand, O., Cachanado, M., Rousseau, A., Laporte, J. P.	Keine relevanten Ergebnisse

	Administration of alemtuzumab and G-CSF to adults with relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia: Results of a phase II study. <i>European Journal of Haematology</i> 91. 315-321, 2013	
63	Kantarjian, H., Thomas, D., Jorgensen, J., Kebriaei, P., Jabbour, E., Rytting, M., York, S., Ravandi, F., Garris, R., Kwari, M., Faderl, S., Cortes, J., Champlin, R., O'Brien, S. Results of inotuzumab ozogamicin, a CD22 monoclonal antibody, in refractory and relapsed acute lymphocytic leukemia. <i>Cancer</i> 119. 2728-2736, 2013	Keine relevanten Ergebnisse
64	Wetzler, M., Thomas, D. A., Wang, E. S., Shepard, R., Ford, L. A., Heffner, T. L., Parekh, S., Andreeff, M., O'Brien, S., Kantarjian, H. M. Phase I/II trial of nanomolecular liposomal annexin A5 in adult patients with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia. <i>Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia</i> 13. 430-434, 2013	Keine populations-spezifischen Ergebnisse
65	Zwaan, C. M., Rizzari, C., Mechinaud, F., Lancaster, D. L., Lehrnbecher, T., Van Der Velden, V. H., Beverloo, B. B., Den Boer, M. L., Pieters, R., Reinhardt, D., Dworzak, M., Rosenberg, J., Manos, G., Agrawal, S., Strauss, L., Baruchel, A., Kearns, P. R. Dasatinib in children and adolescents with relapsed or refractory leukemia: Results of the CA180-018 phase I dose-escalation study of the Innovative Therapies for Children With Cancer Consortium. <i>Journal of Clinical Oncology</i> 31. 2460-2468, 2013	Keine relevanten Ergebnisse
66	Pfeifer, H., Wassmann, B., Bethge, W., Dengler, J., Bornhäuser, M., Stadler, M., Beelen, D., Vucinic, V., Burmeister, T., Stelljes, M., Faul, C., Dreger, P., Kiani, A., Schäfer-Eckart, K., Schwerdtfeger, R., Lange, E., Kubuschok, B., Horst, H. A., Gramatzki, M., Brück, P., Serve, H., Hoelzer, D., Gökbuget, N., Ottmann, O. G. Randomized comparison of prophylactic and minimal residual disease-triggered imatinib after allogeneic stem cell transplantation for BCR-ABL1-positive acute lymphoblastic leukemia. <i>Leukemia</i> 27. 1254-1262, 2013	Keine populations-spezifischen Ergebnisse
67	Ottmann, O. G., Larson, R. A., Kantarjian, H. M., Le Coutre, P. D., Baccarani, M., Hochhaus, A., Kim, D. W., Fan, X., Novick, S., Giles, F. J. Phase II study of nilotinib in patients with relapsed or refractory Philadelphia chromosome - Positive acute lymphoblastic leukemia. <i>Leukemia</i> 27. 1411-1413, 2013	Keine populations-spezifischen Ergebnisse
68	Vora, A., Goulden, N., Wade, R., Mitchell, C., Hancock, J., Hough, R., Rowntree, C., Richards, S. Treatment reduction for children and young adults with low-risk acute lymphoblastic leukaemia defined by minimal residual disease (UKALL 2003): A randomised controlled trial. <i>The Lancet Oncology</i> 14. 199-209, 2013	Andere Indikation
69	Belgaumi, A. F., Al-Seraihy, A., Siddiqui, K. S., Ayas, M., Bukhari, A., Al-Musa, A., Al-Ahmari, A., El-Solh, H. Outcome of risk adapted therapy for relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia in children. <i>Leukemia and Lymphoma</i> 54. 547-554, 2013	Anderes Studiendesign

70	O'Brien, S., Schiller, G., Lister, J., Damon, L., Goldberg, S., Aulitzky, W., Ben-Yehuda, D., Stock, W., Coutre, S., Douer, D., Heffner, L. T., Larson, M., Seiter, K., Smith, S., Assouline, S., Kuriakose, P., Maness, L., Nagler, A., Rowe, J., Schaich, M., Shpilberg, O., Yee, K., Schmieder, G., Silverman, J. A., Thomas, D., Deitcher, S. R., Kantarjian, H. High-dose vincristine sulfate liposome injection for advanced, relapsed, and refractory adult philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia. <i>Journal of Clinical Oncology</i> 31. 676-683, 2013	Keine populations-spezifischen Ergebnisse
71	Liga, M., Triantafyllou, E., Tiniakou, M., Lambropoulou, P., Karakantza, M., Zoumbos, N. C., Spyridonidis, A. High Alloreactivity of Low-Dose Prophylactic Donor Lymphocyte Infusion in Patients with Acute Leukemia Undergoing Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation with an Alemtuzumab-Containing Conditioning Regimen. <i>Biology of Blood and Marrow Transplantation</i> 19. 75-81, 2013	Keine relevanten Ergebnisse
72	Delaney, C., Bollard, C. M., Shpall, E. J. Cord Blood Graft Engineering. <i>Biology of Blood and Marrow Transplantation</i> 19. S74-S78, 2013	Anderer Publikationstyp
73	Topp, M. S., Gökbüget, N., Zugmaier, G., Degenhard, E., Goebeler, M. E., Klinger, M., Neumann, S. A., Horst, H. A., Raff, T., Viardot, A., Stelljes, M., Schaich, M., Köhne-Volland, R., Brüggemann, M., Ottmann, O. G., Burmeister, T., Baeuerle, P. A., Nagorsen, D., Schmidt, M., Einsele, H., Riethmüller, G., Kneba, M., Hoelzer, D., Kufer, P., Bargou, R. C. Long-term follow-up of hematologic relapse-free survival in a phase 2 study of blinatumomab in patients with MRD in B-lineage ALL. <i>Blood</i> 120. 5185-5187, 2012	Keine populations-spezifischen Ergebnisse
74	Karp, J. E., Thomas, B. M., Greer, J. M., Sorge, C., Gore, S. D., Pratz, K. W., Smith, B. D., Flatten, K. S., Peterson, K., Schneider, P., Mackey, K., Freshwater, T., Levis, M. J., McDevitt, M. A., Carraway, H. E., Gladstone, D. E., Showel, M. M., Loechner, S., Parry, D. A., Horowitz, J. A., Isaacs, R., Kaufmann, S. H. Phase I and pharmacologic trial of cytosine arabinoside with the selective checkpoint 1 inhibitor Sch 900776 in refractory acute leukemias. <i>Clinical Cancer Research</i> 18. 6723-6731, 2012	Keine relevanten Ergebnisse
75	Gaynon, P. S., Harned, T. M. ABT-751 in relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia. <i>Journal of Pediatric Hematology/Oncology</i> 34. 583-584, 2012	Keine relevanten Ergebnisse
76	Zeidan, A. M., Ricklis, R. M., Carraway, H. E., Yun, H. D., Greer, J. M., Smith, B. D., Levis, M. J., McDevitt, M. A., Pratz, K. W., Showel, M. M., Gladstone, D. E., Gore, S. D., Karp, J. E. Phase 1 dose-escalation trial of clofarabine followed by escalating dose of fractionated cyclophosphamide in adults with relapsed or refractory acute leukaemias. <i>British Journal of Haematology</i> 158. 198-207, 2012	Keine populations-spezifischen Ergebnisse

77	Chacar, C., Jabbour, E., Ravandi, F., Borthakur, G., Kadia, T., Estrov, Z., Rios, M. B., Cortes, J., Kantarjian, H. Phase I-II study of bendamustine in patients with acute leukemia and high risk myelodysplastic syndrome. <i>Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia</i> 12. 197-200, 2012	Keine relevanten Ergebnisse
78	Usuki, K., Tojo, A., Maeda, Y., Kobayashi, Y., Matsuda, A., Ohyashiki, K., Nakaseko, C., Kawaguchi, T., Tanaka, H., Nagai, T., Miyazaki, Y., Okamoto, S., Amagasaki, T., Oritani, K., Wanajo, A., Okada, M., Naoe, T., Miyamura, K., Usui, N. Efficacy and safety of nilotinib in Japanese patients with imatinib-resistant or -intolerant Ph+ CML or relapsed/refractory Ph+ ALL: A 36-month analysis of a phase I and II study. <i>International Journal of Hematology</i> 95. 409-419, 2012	Keine populations-spezifischen Ergebnisse
79	Giebel, S., Thomas, X., Hallbook, H., Geissler, K., Boiron, J. M., Huguette, F., Koller, E., Jaeger, U., Smedmyr, B., Hellmann, A., Holowiecki, J. The prophylactic use of granulocyte-colony stimulating factor during remission induction is associated with increased leukaemia-free survival of adults with acute lymphoblastic leukaemia: A joint analysis of five randomised trials on behalf of the EWALL. <i>European Journal of Cancer</i> 48. 360-367, 2012	Anderes Studiendesign
80	Kantarjian, H., Thomas, D., Jorgensen, J., Jabbour, E., Kebriaei, P., Rytting, M., York, S., Ravandi, F., Kwari, M., Faderl, S., Rios, M. B., Cortes, J., Fayad, L., Tarnai, R., Wang, S. A., Champlin, R., Advani, A., O'Brien, S. Inotuzumab ozogamicin, an anti-CD22-calicheamicin conjugate, for refractory and relapsed acute lymphocytic leukaemia: A phase 2 study. <i>The Lancet Oncology</i> 13. 403-411, 2012	Keine populations-spezifischen Ergebnisse
81	Quarello, P., Berger, M., Rivetti, E., Galletto, C., Masetti, R., Manicone, R., Barisone, E., Pession, A., Fagioli, F. FLAG-liposomal doxorubicin (myocet) regimen for refractory or relapsed acute leukemia pediatric patients. <i>Journal of Pediatric Hematology/Oncology</i> 34. 208-216, 2012	Keine relevanten Ergebnisse
82	Stamatović, D., Balint, B., Tukić, L., Elez, M., Tarabar, O., Todorović, M., Ostojić, G., Tatomirović, Z., Ljubenov, M., Marjanović, S., Malešević, M. Impact of stem cell source on allogeneic stem cell transplantation outcome in hematological malignancies. <i>Vojnosanitetski Pregled</i> 68. 1026-1032, 2011	Keine populations-spezifischen Ergebnisse
83	Kaufmann, S. H., Karp, J. E., Litzow, M. R., Mesa, R. A., Hogan, W., Steensma, D. P., Flatten, K. S., Loegering, D. A., Schneider, P. A., Peterson, K. L., Maurer, M. J., Smith, B. D., Greer, J., Chen, Y., Reid, J. M., Ivy, S. P., Ames, M. M., Adjei, A. A., Erlichman, C., Karnitz, L. M. Phase I and pharmacological study of cytarabine and tanespimycin in relapsed and refractory acute leukemia. <i>Haematologica</i> 96. 1619-1626, 2011	Keine populations-spezifischen Ergebnisse
84	Gökbuget, N., Basara, N., Baurmann, H., Beck, J., Brüggemann, M., Diedrich, H., Gülden-zoph, B., Hartung, G., Horst, H. A., Hüttmann, A., Kobbe, G., Naumann, R., Ratei, R., Reichle, A., Serve, H., Stelljes, M.	Keine populations-spezifischen Ergebnisse

	M., Viardot, A., Wattad, M., Hoelzer, D. High single-drug activity of nelarabine in relapsed T-lymphoblastic leukemia/lymphoma offers curative option with subsequent stem cell transplantation. Blood 118. 3504-3511, 2011	
85	Munchel, A. T., Kasamon, Y. L., Fuchs, E. J. Treatment of hematological malignancies with nonmyeloablative, HLA-haploidentical bone marrow transplantation and high dose, post-transplantation cyclophosphamide. Best Practice and Research: Clinical Haematology 24. 359-368, 2011	Keine populations-spezifischen Ergebnisse
86	Topp, M. S., Kufer, P., Gökbuget, N., Goebeler, M., Klinger, M., Neumann, S., Horst, H. A., Raff, T., Viardot, A., Schmid, M., Stelljes, M., Schaich, M., Degenhard, E., Köhne-Volland, R., Brüggemann, M., Ottmann, O., Pfeifer, H., Burmeister, T., Nagorsen, D., Schmidt, M., Lutterbuese, R., Reinhardt, C., Baeuerle, P. A., Kneba, M., Einsele, H., Riethmüller, G., Hoelzer, D., Zugmaier, G., Bargou, R. C. Targeted therapy with the T-cell - Engaging antibody blinatumomab of chemotherapy-refractory minimal residual disease in B-lineage acute lymphoblastic leukemia patients results in high response rate and prolonged leukemia-free survival. Journal of Clinical Oncology 29. 2493-2498, 2011	Keine populations-spezifischen Ergebnisse
87	Freyer, D. R., Devidas, M., La, M., Carroll, W. L., Gaynon, P. S., Hunger, S. P., Seibel, N. L. Postrelapse survival in childhood acute lymphoblastic leukemia is independent of initial treatment intensity: A report from the Children's Oncology Group. Blood 117. 3010-3015, 2011	Andere Intervention
88	Gökbuget, N., Hartog, C. M., Bassan, R., Derigs, H. G., Dombret, H., Greil, R., Hernández-Rivas, J. M., Huguet, F., Intermesoli, T., Jourdan, E., Junghanss, C., Leimer, L., Moreno, M. J., Reichle, A., Ribera, J., Schmid, M., Serve, H., Stelljes, M., Stuhmann, R., Hoelzer, D. Liposomal cytarabine is effective and tolerable in the treatment of central nervous system relapse of acute lymphoblastic leukemia and very aggressive lymphoma. Haematologica 96. 238-244, 2011	Keine populations-spezifischen Ergebnisse
89	Borthakur, G., Kantarjian, H., Ravandi, F., Zhang, W., Konopleva, M., Wright, J. J., Faderl, S., Verstovsek, S., Mathews, S., Andreeff, M., Cortes, J. E. Phase I study of sorafenib in patients with refractory or relapsed acute leukemias. Haematologica 96. 62-68, 2011	Andere Indikation
90	Advani, A. S., Gundacker, H. M., Sala-Torra, O., Radich, J. P., Lai, R., Slovak, M. L., Lancet, J. E., Coutre, S. E., Stuart, R. K., Mims, M. P., Stiff, P. J., Appelbaum, F. R. Southwest Oncology Group Study S0530: A phase 2 trial of clofarabine and cytarabine for relapsed or refractory acute lymphocytic leukaemia. British Journal of Haematology 151. 430-434, 2010	Keine populations-spezifischen Ergebnisse
91	Mann, G., Attarbaschi, A., Schrappe, M., De Lorenzo, P., Peters, C., Hann, I., De Rossi, G., Felice, M., Lausen, B., LeBlanc, T., Szczepanski, T., Ferster, A., Janka-Schaub, G., Rubnitz, J., Silverman,	Andere Indikation

	L. B., Stary, J., Campbell, M., Li, C. K., Suppiah, R., Biondi, A., Vora, A., Valsecchi, M. G., Pieters, R. Improved outcome with hematopoietic stem cell transplantation in a poor prognostic subgroup of infants with mixed-lineage-leukemia (MLL)-rearranged acute lymphoblastic leukemia: Results from the Interfant-99 Study. <i>Blood</i> 116. 2644-2650, 2010	
92	Fouladi, M., Park, J. R., Stewart, C. F., Gilbertson, R. J., Schaiquevich, P., Sun, J., Reid, J. M., Ames, M. M., Speights, R., Ingle, A. M., Zwiebel, J., Blaney, S. M., Adamson, P. C. Pediatric phase I trial and pharmacokinetic study of vorinostat: A children's oncology group phase I consortium report. <i>Journal of Clinical Oncology</i> 28. 3623-3629, 2010	Keine relevanten Ergebnisse
93	Messinger, Y., Gaynon, P., Raetz, E., Hutchinson, R., DuBois, S., Glade-Bender, J., Sposto, R., Van Der Giessen, J., Eckroth, E., Bostrom, B. C. Phase I study of bortezomib combined with chemotherapy in children with relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia (ALL): A report from the therapeutic advances in childhood leukemia (TACL) consortium. <i>Pediatric Blood and Cancer</i> 55. 254-259, 2010	Keine relevanten Ergebnisse
94	Rizzieri, D., LoRusso, S., Tse, W., Khan, K., Advani, A., Moore, J., Karsten, V., Cahill, A., Gerson, S. L. Phase i study of temozolomide and laromustine (VNP40101M) in patients with relapsed or refractory leukemia. <i>Clinical Lymphoma and Myeloma</i> 10. 211-216, 2010	Keine populations-spezifischen Ergebnisse
95	Schmiegelow, K., Heyman, M., Gustafsson, G., Lausen, B., Wesenberg, F., Kristinsson, J., Vettenranta, K., Schroeder, H., Forestier, E., Rosthoj, S. The degree of myelosuppression during maintenance therapy of adolescents with B-lineage intermediate risk acute lymphoblastic leukemia predicts risk of relapse. <i>Leukemia</i> 24. 715-720, 2010	Andere Indikation
96	Oriol, A., Vives, S., Hernández-Rivas, J. M., Tormo, M., Heras, I., Rivas, C., Bethencourt, C., Moscardó, F., Bueno, J., Grande, C., Del Potro, E., Guardia, R., Brunet, S., Bergua, J., Bernal, T., Moreno, M. J., Calvo, C., Bastida, P., Feliu, E., Ribera, J. M. Outcome after relapse of acute lymphoblastic leukemia in adult patients included in four consecutive risk-adapted trials by the PETHEMA study group. <i>Haematologica</i> 95. 589-596, 2010	Keine populations-spezifischen Ergebnisse
97	Lilly, M. B., Ottmann, O. G., Shah, N. P., Larson, R. A., Reiffers, J. J., Ehninger, G., Müller, M. C., Charbonnier, A., Bullorsky, E., Dombret, H., Bradley-Garelik, M. B., Zhu, C., Martinelli, G. Dasatinib 140 mg once daily versus 70 mg twice daily in patients with Ph-positive acute lymphoblastic leukemia who failed imatinib: Results from a phase 3 study. <i>American Journal of Hematology</i> 85. 164-170, 2010	Keine populations-spezifischen Ergebnisse
98	Tsuchida, M., Ohara, A., Manabe, A., Kumagai, M., Shimada, H., Kikuchi, A., Mori, T., Saito, M., Akiyama, M., Fukushima, T., Koike,	Andere Indikation

	K., Shiobara, M., Ogawa, C., Kanazawa, T., Noguchi, Y., Oota, S., Okimoto, Y., Yabe, H., Kajiwara, M., Tomizawa, D., Ko, K., Sugita, K., Kaneko, T., Maeda, M., Inukai, T., Goto, H., Takahashi, H., Isoyama, K., Hayashi, Y., Hosoya, R., Hanada, R. Long-term results of Tokyo children's cancer study group trials for childhood acute lymphoblastic leukemia, 1984-1999. <i>Leukemia</i> 24. 383-396, 2010	
99	Krishnan, S., Wade, R., Moorman, A. V., Mitchell, C., Kinsey, S. E., Eden, T. O. B., Parker, C., Vora, A., Richards, S., Saha, V. Temporal changes in the incidence and pattern of central nervous system relapses in children with acute lymphoblastic leukaemia treated on four consecutive Medical Research Council trials, 1985-2001. <i>Leukemia</i> 24. 450-459, 2010	Anderes Studiendesign
100	Blum, W., Phelps, M. A., Klisovic, R. B., Rozewski, D. M., Ni, W., Albanese, K. A., Rovin, B., Kefauver, C., Devine, S. M., Lucas, D. M., Johnson, A., Schaaf, L. J., Byrd, J. C., Marcucci, G., Grever, M. R. Phase I clinical and pharmacokinetic study of a novel schedule of flavopiridol in relapsed or refractory acute leukemias. <i>Haematologica</i> 95. 1098-1105, 2010	Keine relevanten Ergebnisse
101	Marks, D. I., Paietta, E. M., Moorman, A. V., Richards, S. M., Buck, G., DeWald, G., Ferrando, A., Fielding, A. K., Goldstone, A. H., Ketterling, R. P., Litzow, M. R., Luger, S. M., McMillan, A. K., Mansour, M. R., Rowe, J. M., Tallman, M. S., Lazarus, H. M.T-cell acute lymphoblastic leukemia in adults: Clinical features, immunophenotype, cytogenetics, and outcome from the large randomized prospective trial (UKALL XII/ECOG 2993). <i>Blood</i> 114. 5136-5145, 2009	Keine populations-spezifischen Ergebnisse
102	Pulsipher, M. A., Wall, D. A., Grimley, M., Goyal, R. K., Boucher, K. M., Hankins, P., Grupp, S. A., Bunin, N. A Phase I/II study of the safety and efficacy of the addition of sirolimus to tacrolimus/methotrexate graft versus host disease prophylaxis after allogeneic haematopoietic cell transplantation in paediatric acute lymphoblastic leukaemia (ALL). <i>British Journal of Haematology</i> 147. 691-699, 2009	Keine populations-spezifischen Ergebnisse
103	Sutton, R., Venn, N. C., Tolisano, J., Bahar, A. Y., Giles, J. E., Ashton, L. J., Teague, L., Rigutto, G., Waters, K., Marshall, G. M., Haber, M., Norris, M. D. Clinical significance of minimal residual disease at day 15 and at the end of therapy in childhood acute lymphoblastic leukaemia. <i>British Journal of Haematology</i> 146. 292-299, 2009	Keine populations-spezifischen Ergebnisse
104	Tojo, A., Usuki, K., Urabe, A., Maeda, Y., Kobayashi, Y., Jinnai, I., Ohyashiki, K., Nishimura, M., Kawaguchi, T., Tanaka, H., Miyamura, K., Miyazaki, Y., Hughes, T., Branford, S., Okamoto, S., Ishikawa, J., Okada, M., Usui, N., Tanii, H., Amagasaki, T., Natori, H., Naoe, T. A Phase I/II study of nilotinib in Japanese patients with imatinib-resistant or -intolerant Ph+ CML or relapsed/refractory Ph+ ALL. <i>International Journal of Hematology</i> 89. 679-688, 2009	Keine populations-spezifischen Ergebnisse

105	Griffin, T. C., Weitzman, S., Weinstein, H., Chang, M., Cairo, M., Hutchison, R., Shiramizu, B., Wiley, J., Woods, D., Barnich, M., Gross, T. G. A study of rituximab and ifosfamide, carboplatin, and etoposide chemotherapy in children with recurrent/refractory B-cell (CD20+) non-Hodgkin lymphoma and mature B-cell acute lymphoblastic leukemia: A report from the Children's Oncology Group. <i>Pediatric Blood and Cancer</i> 52. 177-181, 2009	Keine relevanten Ergebnisse
106	Thomas, D. A., Kantarjian, H. M., Stock, W., Heffner, L. T., Faderl, S., Garcia-Manero, G., Ferrajoli, A., Wierda, W., Pierce, S., Lu, B., Deitcher, S. R., O'Brien, S. Phase 1 multicenter study of vincristine sulfate liposomes injection and dexamethasone in adults with relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia. <i>Cancer</i> 115. 5490-5498, 2009	Keine populations-spezifischen Ergebnisse
107	Paganin, M., Zecca, M., Fabbri, G., Polato, K., Biondi, A., Rizzari, C., Locatelli, F., Basso, G. Minimal residual disease is an important predictive factor of outcome in children with relapsed 'high-risk' acute lymphoblastic leukemia. <i>Leukemia</i> 22. 2193-2200, 2008	Anderes Studiendesign
108	Nguyen, K., Devidas, M., Cheng, S. C., La, M., Raetz, E. A., Carroll, W. L., Winick, N. J., Hunger, S. P., Gaynon, P. S., Loh, M. L. Factors influencing survival after relapse from acute lymphoblastic leukemia: A Children's Oncology Group study. <i>Leukemia</i> 22. 2142-2150, 2008	Anderes Studiendesign
109	Reman, O., Pigneux, A., Huguet, F., Vey, N., Delannoy, A., Fegueux, N., De Botton, S., Stamatoullas, A., Tournilhac, O., Buzyn, A., Charrin, C., Boucheix, C., Gabert, J., Lhéritier, V., Vernant, J. P., Fièrè, D., Dombret, H., Thomas, X. Central nervous system involvement in adult acute lymphoblastic leukemia at diagnosis and/or at first relapse: Results from the GET-LALA group. <i>Leukemia Research</i> 32. 1741-1750, 2008	Keine populations-spezifischen Ergebnisse
110	Capdeville, R., Krahnke, T., Hatfield, A., Ford, J. M., Van Hoomissen, I., Gathmann, I. Report of an international expanded access program of imatinib in adults with Philadelphia chromosome positive leukemias. <i>Annals of Oncology</i> 19. 1320-1326, 2008	Keine populations-spezifischen Ergebnisse
111	Trigg, M. E., Sather, H. N., Reaman, G. H., Tubergen, D. G., Steinherz, P. G., Gaynon, P. S., Uckun, F. M., Hammond, G. D. Ten-year survival of children with acute lymphoblastic leukemia: A report from the Children's Oncology Group. <i>Leukemia and Lymphoma</i> 49. 1142-1154, 2008	Anderer Indikation
112	Dubowy, R., Graham, M., Hakami, N., Kletzel, M., Mahoney, D., Newman, E., Ravindranath, Y., Camitta, B. Sequential oral hydroxyurea and intravenous cytosine arabinoside in refractory childhood acute leukemia: A pediatric oncology group phase 1 study. <i>Journal of Pediatric Hematology/Oncology</i> 30. 353-357, 2008	Keine relevanten Ergebnisse
113	Horton, T. M., Arnes, M. M., Reid, J. M., Krailo, M. D., Pendergrass, T., Mosher, R., Reaman, G. H., Seibel, N. L. A phase 1 and pharmacokinetic clinical trial of paclitaxel for the treatment of	Keine relevanten Ergebnisse

	refractory leukemia in children: A Children's Oncology Group Study. <i>Pediatric Blood and Cancer</i> 50. 788-792, 2008	
114	Ning, H., Yang, F., Jiang, M., Hu, L., Feng, K., Zhang, J., Yu, Z., Li, B., Xu, C., Li, Y., Wang, J., Hu, J., Lou, X., Chen, H. The correlation between cotransplantation of mesenchymal stem cells and higher recurrence rate in hematologic malignancy patients: Outcome of a pilot clinical study. <i>Leukemia</i> 22. 593-599, 2008	Keine relevanten Ergebnisse
115	Yanada, M., Takeuchi, J., Sugiura, I., Akiyama, H., Usui, N., Yagasaki, F., Nishii, K., Ueda, Y., Takeuchi, M., Miyawaki, S., Maruta, A., Narimatsu, H., Miyazaki, Y., Ohtake, S., Jinnai, I., Matsuo, K., Naoe, T., Ohno, R. Karyotype at diagnosis is the major prognostic factor predicting relapse-free survival for patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia treated with imatinib-combined chemotherapy. <i>Haematologica</i> 93. 287-290, 2008	Andere Indikation
116	Borgmann, A., Zinn, C., Hartmann, R., Herold, R., Kaatsch, P., Escherich, G., Möricke, A., Henze, G., Von Stackelberg, A. Secondary malignant neoplasms after intensive treatment of relapsed acute lymphoblastic leukaemia in childhood. <i>European Journal of Cancer</i> 44. 257-268, 2008	Anderes Studiendesign
117	Gutierrez-Aguirre, C. H., Gomez-Almaguer, D., Cantu-Rodríguez, O. G., Gonzalez-Llano, O., Jaime-Perez, J. C., Herena-Perez, S., Manzano, C. A., Estrada-Gomez, R., Gonzalez-Carrillo, M. L., Ruiz-Argüelles, G. J. Non-myeloablative stem cell transplantation in patients with relapsed acute lymphoblastic leukemia: Results of a multicenter study. <i>Bone Marrow Transplantation</i> 40. 535-539, 2007	Keine populations-spezifischen Ergebnisse
118	Godder, K. T., Henslee-Downey, P. J., Mehta, J., Park, B. S., Chiang, K. Y., Abhyankar, S., Lamb, L. S. Long term disease-free survival in acute leukemia patients recovering with increased $\gamma\delta$ T cells after partially mismatched related donor bone marrow transplantation. <i>Bone Marrow Transplantation</i> 39. 751-757, 2007	Keine populations-spezifischen Ergebnisse
119	Ribera, J. M., Ortega, J. J., Oriol, A., Bastida, P., Calvo, C., Pérez-Hurtado, J. M., González-Valentín, M. E., Martín-Reina, V., Molinés, A., Ortega-Rivas, F., Moreno, M. J., Rivas, C., Egurbide, I., Heras, I., Poderós, C., Martínez-Revuelta, E., Guinea, J. M., Del Potro, E., Deben, G. Comparison of intensive chemotherapy, allogeneic, or autologous stem-cell transplantation as postremission treatment for children with very high risk acute lymphoblastic leukemia: PETHEMA ALL-93 trial. <i>Journal of Clinical Oncology</i> 25. 16-24, 2007	Andere Indikation
120	Yavuz, S., Paydas, S., Disel, U., Sahin, B. IDA-FLAG regimen for the therapy of primary refractory and relapse acute leukemia: A single-center experience. <i>American Journal of Therapeutics</i> 13. 389-393, 2006	Keine populations-spezifischen Ergebnisse

121	[No authors listed]. Trial initiated for liposomal vincristine in relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia. <i>Oncology (Williston Park, N.Y.)</i> 20. 1292, 2006	Anderer Publikationstyp
122	Yee, K. W. L., Cortes, J., Ferrajoli, A., Garcia-Manero, G., Verstovsek, S., Wierda, W., Thomas, D., Faderl, S., King, I., O'Brien, S. M., Jeha, S., Andreeff, M., Cahill, A., Sznol, M., Giles, F. J. Triapine and cytarabine is an active combination in patients with acute leukemia or myelodysplastic syndrome. <i>Leukemia Research</i> 30. 813-822, 2006	Keine relevanten Ergebnisse
123	[No authors listed]. Nelarabine (Arranon) for T-cell acute lymphoblastic leukemia. <i>Medical Letter on Drugs and Therapeutics</i> 48. 14-15, 2006	Anderer Publikationstyp
124	Angiolillo, A. L., Whitlock, J., Chen, Z., Krailo, M., Reaman, G. Phase II study of gemcitabine in children with relapsed acute lymphoblastic leukemia or acute myelogenous leukemia (ADV0022): A children's oncology group report. <i>Pediatric Blood and Cancer</i> 46. 193-197, 2006	Keine relevanten Ergebnisse
125	Thomas, D. A., Sarris, A. H., Cortes, J., Faderl, S., O'Brien, S., Giles, F. J., Garcia-Manero, G., Rodriguez, M. A., Cabanillas, F., Kantarjian, H. Phase II study of sphingosine vincristine in patients with recurrent or refractory adult acute lymphocytic leukemia. <i>Cancer</i> 106. 120-127, 2006	Keine relevanten Ergebnisse
126	Wang, L. Y., Shih, L. Y., Chang, H., Jou, S. T., Lin, K. H., Yeh, T. C., Lin, S. F., Liang, D. C. Recombinant urate oxidase (Rasburicase) for the prevention and treatment of tumor lysis syndrome in patients with hematologic malignancies. <i>Acta Haematologica</i> 115. 35-38, 2006	Keine relevanten Ergebnisse
127	Sung, W. J., Kim, D. H., Sohn, S. K., Kim, J. G., Baek, J. H., Jeon, S. B., Moon, J. H., Ahn, B. M., Lee, K. B. Phase II trial of amsacrine plus intermediate-dose ara-C (IDAC) with or without etoposide as salvage therapy for refractory or relapsed acute leukemia. <i>Japanese Journal of Clinical Oncology</i> 35. 612-616, 2005	Keine populations-spezifischen Ergebnisse
128	Karp, J. E., Passaniti, A., Gojo, I., Kaufmann, S., Bible, K., Garimella, T. S., Greer, J., Briel, J., Smith, B. D., Gore, S. D., Tidwell, M. L., Ross, D. D., Wright, J. J., Colevas, A. D., Bauer, K. S. Phase I and pharmacokinetic study of flavopiridol followed by 1-β-D-arabinofuranosylcytosine and mitoxantrone in relapsed and refractory adult acute leukemias. <i>Clinical Cancer Research</i> 11. 8403-8412, 2005	Keine relevanten Ergebnisse
129	Choi, S. J., Lee, J. H., Kim, S., Lee, Y. S., Seol, M., Ryu, S. G., Lee, J. S., Kim, W. K., Jang, S., Park, C. J., Chi, H. S., Lee, K. H. Treatment of relapsed acute lymphoblastic leukemia after allogeneic bone marrow transplantation with chemotherapy followed by G-CSF-primed donor leukocyte infusion: A prospective study. <i>Bone Marrow Transplantation</i> 36. 163-169, 2005	Keine relevanten Ergebnisse
130	Di Bona, E., Pogliani, E., Rossi, G., Lerede, T., D'Emilio, A., Vespignani, M., Rodeghiero, F., Barbui, T., Bassan, R. Transplant-finalized salvage of adult acute lymphoblastic leukemia: Results of a	Keine populations-spezifischen Ergebnisse

	mitoxantrone- and methotrexate-based regimen in 36 patients. <i>Leukemia and Lymphoma</i> 46. 879-884, 2005	
131	Champagne, M. A., Capdeville, R., Krailo, M., Qu, W., Peng, B., Rosamilia, M., Therrien, M., Zoellner, U., Blaney, S. M., Bernstein, M. Imatinib mesylate (STI571) for treatment of children with Philadelphia chromosome-positive leukemia: Results from a Children's Oncology Group phase 1 study. <i>Blood</i> 104. 2655-2660, 2004	Keine relevanten Ergebnisse
132	Hawkins, D. S., Park, J. R., Thomson, B. G., Felgenhauer, J. L., Holcenberg, J. S., Panosyan, E. H., Avramis, Y. I. Asparaginase pharmacokinetics after intensive polyethylene glycol-conjugated L-asparaginase therapy for children with relapsed acute lymphoblastic leukemia. <i>Clinical Cancer Research</i> 10. 5335-5341, 2004	Keine relevanten Endpunkte
133	Damon, L. E., Johnston, L. J., Ries, C. A., Rugo, H. S., Case, D., Ault, K., Linker, C. A. Treatment of acute leukemia with idarubicin, etoposide and cytarabine (IDEA). A randomized study of etoposide schedule. <i>Cancer Chemotherapy and Pharmacology</i> 53. 468-474, 2004	Keine relevanten Ergebnisse
134	Reman, O., Buzyn, A., Lhéritier, V., Huguet, F., Kuentz, M., Stamatoullas, A., Delannoy, A., Fegueux, N., Micléa, J. M., Boiron, J. M., Vernant, J. P., Gardin, C., Hacini, M., Georges, M., Fièrè, D., Thomas, X. Rescue therapy combining intermediate-dose cytarabine with amsacrine and etoposide in relapsed adult acute lymphoblastic leukemia. <i>Hematology Journal</i> 5. 123-129, 2004	Keine populations-spezifischen Ergebnisse
135	Jeha, S., Gandhi, V., Chan, K. W., McDonald, L., Ramirez, I., Madden, R., Rytting, M., Brandt, M., Keating, M., Plunkett, W., Kantarjian, H. Clofarabine, a novel nucleoside analog, is active in pediatric patients with advanced leukemia. <i>Blood</i> 103. 784-789, 2004	Keine relevanten Ergebnisse
136	Camera, A., Annino, L., Chiurazzi, F., Fazi, P., Cascavilla, N., Fabbiano, F., Marmont, F., Di Raimondo, F., Recchia, A., Vignetti, M., Rotoli, B., Mandelli, F. GIMEMA ALL - Rescue 97: A salvage strategy for primary refractory or relapsed adult acute lymphoblastic leukemia. <i>Haematologica</i> 89. 145-153, 2004	Keine populations-spezifischen Ergebnisse
137	Pfeifer, H., Wassmann, B., Hofmann, W. K., Komor, M., Scheuring, U., Brück, P., Binckebanck, A., Schleyer, E., Gökbuget, N., Wolff, T., Lübbert, M., Leimer, L., Gschaidmeier, H., Hoelzer, D., Ottmann, O. G. Risk and Prognosis of Central Nervous System Leukemia in Patients with Philadelphia Chromosome-Positive Acute Leukemias Treated with Imatinib Mesylate. <i>Clinical Cancer Research</i> 9. 4674-4681, 2003	Keine populations-spezifischen Ergebnisse
138	Kantarjian, H., Gandhi, V., Cortes, J., Verstovsek, S., Du, M., Garcia-Manero, G., Giles, F., Faderl, S., O'Brien, S., Jeha, S., Davis, J., Shaked, Z., Craig, A., Keating, M., Plunkett, W., Freireich, E. J. Phase 2 clinical and pharmacologic study of clofarabine in patients with refractory or relapsed acute leukemia. <i>Blood</i> 102. 2379-2386, 2003	Keine relevanten Ergebnisse

139	Kolb, E. A., Steinherz, P. G. A new multidrug reinduction protocol with topotecan, vinorelbine, thiotepa, dexamethasone, and gemcitabine for relapsed or refractory acute leukemia. <i>Leukemia</i> 17. 1967-1972, 2003	Keine relevanten Ergebnisse
140	Bostrom, B. C., Sensel, M. R., Sather, H. N., Gaynon, P. S., La, M. K., Johnston, K., Erdmann, G. R., Gold, S., Heerema, N. A., Hutchinson, R. J., Provisor, A. J., Trigg, M. E. Dexamethasone versus prednisone and daily oral versus weekly intravenous mercaptopurine for patients with standard-risk acute lymphoblastic leukemia: A report from the Children's Cancer Group. <i>Blood</i> 101. 3809-3817, 2003	Andere Indikation
141	Dey, B. R., McAfee, S., Colby, C., Sackstein, R., Saidman, S., Tarbell, N., Sachs, D. H., Sykes, M., Spitzer, T. R. Impact of prophylactic donor leukocyte infusions on mixed chimerism, graft-versus-host disease, and antitumor response in patients with advanced hematologic malignancies treated with nonmyeloablative conditioning and allogeneic bone marrow transplantation. <i>Biology of Blood and Marrow Transplantation</i> 9. 320-329, 2003	Keine relevanten Ergebnisse
142	Espérou, H., Boiron, J. M., Cayuela, J. M., Blanchet, O., Kuentz, M., Jouet, J. P., Milpied, N., Cahn, J. Y., Faucher, C., Bourhis, J. H., Michallet, M., Tanguy, M. L., Vernant, J. P., Gabert, J., Bordigoni, P., Ifrah, N., Baruchel, A., Dombert, H., Devergie, A., Gluckman, E., Guardiola, Ph, Leblanc, T., Ribaud, P., Rousselot, Ph, Socié, G., Reiffers, J., Cordonnier, C., Beaune, J., Yacoub-Agha, I., Deconinck, E., Cahn, J. Y., Moreau, Ph, Gueglio, B., Jolibois, L., Lhéritier, V., Blaise, D., Reportier, D., Bordigoni, P., Truchan-Graczyk, M., Dhedin, N., Sutton, L., Cornillot, M., Attal, M., Lioure, B., Fegeux, N., Quittet, Ph, Rossi, J. F., Buzyn, A., Fisher, A., Hirsh, I., Stamatoulas-Bastard, A., Tilly, H., Guyotat, D., Demeocq, F., Stephan, J. L., Bay, J. O., Duval, M., Vilmer, E., Larche, R., Garban, F., Sotto, J. J., Sadoun, A., Gratecos, N., De Revel, T., Nedellec, G. A potential graft-versus-leukemia effect after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: Results from the French Bone Marrow Transplantation Society. <i>Bone Marrow Transplantation</i> 31. 909-918, 2003	Keine relevanten Ergebnisse
143	Edick, M. J., Gajjar, A., Mahmoud, H. H., Van De Poll, M. E. C., Harrison, P. L., Panetta, J. C., Rivera, G. K., Ribeiro, R. C., Sandlund, J. T., Boyett, J. M., Pui, C. H., Relling, M. V. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral etoposide in children with relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia. <i>Journal of Clinical Oncology</i> 21. 1340-1346, 2003	Anderes Studiendesign
144	Shah, N. N., Merchant, M. S., Cole, D. E., Jayaprakash, N., Bernstein, D., Delbrook, C., Richards, K., Widemann, B. C., Wayne, A. S. Vincristine Sulfate Liposomes Injection (VSLI, Marqibo®): Results From a Phase I Study in Children, Adolescents, and Young Adults	Keine relevanten Ergebnisse

	With Refractory Solid Tumors or Leukemias. <i>Pediatric Blood and Cancer</i> 63. 997-1005, 2016	
145	Morris, E. C., Harrison, G., Bailey, C. C., Hann, I. M., Hill, F. G., Gibson, B. E. S., Richards, S., Webb, D. K. H. Prognostic factors and outcome for children after second central nervous system relapse of acute lymphoblastic leukaemia. <i>British Journal of Haematology</i> 120. 787-789, 2003	Anderes Studiendesign
146	Niederwieser, D., Maris, M., Shizuru, J. A., Petersdorf, E., Hegenbart, U., Sandmaier, B. M., Maloney, D. G., Storer, B., Lange, T., Chauncey, T., Deininger, M., Pönisch, W., Anasetti, C., Woolfrey, A., Little, M. T., Blume, K. G., McSweeney, P. A., Storb, R. F. Low-dose total body irradiation (TBI) and fludarabine followed by hematopoietic cell transplantation (HCT) from HLA-matched or mismatched unrelated donors and postgrafting immunosuppression with cyclosporine and mycophenolate mofetil (MMF) can induce durable complete chimerism and sustained remissions in patients with hematological diseases. <i>Blood</i> 101. 1620-1629, 2003	Keine relevanten Ergebnisse
147	Wassmann, B., Pfeifer, H., Scheuring, U., Klein, S. A., Gökbuget, N., Binckebanck, A., Martin, H., Gschaidmeier, H., Hoelzer, D., Ottmann, O. G. Therapy with imatinib mesylate (Glivec) preceding allogeneic stem cell transplantation (SCT) in relapsed or refractory Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph+ALL). <i>Leukemia</i> 16. 2358-2365, 2002	Keine populations-spezifischen Ergebnisse
148	Bornhäuser, M., Platzbecker, U., Theuser, C., Hölig, K., Ehninger, G. CD34+-enriched peripheral blood progenitor cells from unrelated donors for allografting of adult patients: High risk of graft failure, infection and relapse despite donor lymphocyte add-back. <i>British Journal of Haematology</i> 118. 1095-1103, 2002	Keine relevanten Ergebnisse
149	Ottmann, O. G., Druker, B. J., Sawyers, C. L., Goldman, J. M., Reiffers, J., Silver, R. T., Tura, S., Fischer, T., Deininger, M. W., Schiffer, C. A., Baccarani, M., Gratwohl, A., Hochhaus, A., Hoelzer, D., Fernandes-Reese, S., Gathmann, I., Capdeville, R., O'Brien, S. G. A phase 2 study of imatinib in patients with relapsed or refractory Philadelphia chromosome-positive acute lymphoid leukemias. <i>Blood</i> 100. 1965-1971, 2002	Keine populations-spezifischen Ergebnisse
150	Bass, A. J., Gockerman, J. P., Hammett, E., DeCastro, C. M., Adams, D. J., Rosner, G. L., Payne, N., Davis, P., Foster, T., Moore, J. O., Rizzieri, D. A. Phase I evaluation of prolonged-infusion gemcitabine with irinotecan for relapsed or refractory leukemia or lymphoma. <i>Journal of Clinical Oncology</i> 20. 2995-3000, 2002	Keine relevanten Ergebnisse
151	Ramakers-van Woerden, N. L., Pieters, R., Rots, M. G., Van Zantwijk, C. H., Noordhuis, P., Beverloo, H. B., Peters, G. J., Van Wering, E. R., Camitta, B. M., Pui, C. H., Relling, M. V., Evans, W. E., Veerman, A. J. P. Infants with acute lymphoblastic leukemia: No evidence for high methotrexate resistance [1]. <i>Leukemia</i> 16. 949-951, 2002	Anderer Publikationstyp

152	Duval, M., Suciu, S., Ferster, A., Rialland, X., Nelken, B., Lutz, P., Benoit, Y., Robert, A., Manel, A. M., Vilmer, E., Otten, J., Philippe, N. Comparison of Escherichia coli-asparaginase with Erwinia-asparaginase in the treatment of childhood lymphoid malignancies: Results of a randomized European Organisation for Research and Treatment of Cancer - Children's Leukemia Group phase 3 trial. Blood 99. 2734-2739, 2002	Andere Indikation
153	Bassan, R., Lerede, T., Borleri, G., Chiodini, B., Rossi, A., Buelli, M., Rambaldi, A., Viero, P., Barbui, T. Phase I trial with escalating doses of idarubicin and multidrug resistance reversal by short-course cyclosporin A, sequential high-dose cytosine arabinoside, and granulocyte colony-stimulating factor for adult patients with refractory acute leukemia. Haematologica 87. 257-263, 2002	Keine relevanten Ergebnisse
154	Furman, W. L., Stewart, C. F., Kirstein, M., Kepner, J. L., Bernstein, M. L., Kung, F., Vietti, T. J., Philip Steuber, C., Lee Becton, D., Baruchel, S., Pratt, C. Protracted intermittent schedule of topotecan in children with refractory acute leukemia: A Pediatric Oncology Group study. Journal of Clinical Oncology 20. 1617-1624, 2002	Keine relevanten Ergebnisse
155	Annino, L., Vegna, M. L., Camera, A., Specchia, G., Visani, G., Fioritoni, G., Ferrara, F., Peta, A., Ciolli, S., Deplano, W., Fabbiano, F., Sica, S., Di Raimondo, F., Cascavilla, N., Tabilio, A., Leoni, P., Invernizzi, R., Baccarani, M., Rotoli, B., Amadori, S., Mandelli, F. Treatment of adult acute lymphoblastic leukemia (ALL): Long-term follow-up of the GIMEMA ALL 0288 randomized study. Blood 99. 863-871, 2002	Andere Indikation
156	Paolucci, G., Vecchi, V., Favre, C., Miniero, R., Madon, E., Pession, A., Rondelli, R., De Rossi, G., Lo Nigro, L., Porta, F., Santoro, N., Indolfi, P., Basso, G., Conter, V., Aricò, M. Treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia. Long-term results of the AIEOP-ALL 87 study. Haematologica 86. 478-484, 2001	Andere Indikation
157	Druker, B. J., Sawyers, C. L., Kantarjian, H., Resta, D. J., Reese, S. F., Ford, J. M., Capdeville, R., Talpaz, M. Activity of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in the blast crisis of chronic myeloid leukemia and acute lymphoblastic leukemia with the Philadelphia chromosome. New England Journal of Medicine 344. 1038-1042, 2001	Keine relevanten Ergebnisse
158	Ferrá, C., Berlanga, J. J., Gallardo, D., Ancín, I., Marín, D., González, J. R., Peris, J., Munõz, J., Sarrá, J., Grañena, A. Mitoxantrone, etoposide, carboplatinum and Ara-C combination therapy (Meca) in refractory and relapsed acute leukemia. Leukemia and Lymphoma 39. 583-590, 2000	Keine relevanten Ergebnisse
159	Collins Jr, R. H., Goldstein, S., Giralt, S., Levine, J., Porter, D., Drobyski, W., Barrett, J., Johnson, M., Kirk, A., Horowitz, M., Parker, P. Donor leukocyte infusions in acute lymphocytic leukemia. Bone Marrow Transplantation 26. 511-516, 2000	Anderes Studiendesign

160	Schrappe, M., Reiter, A., Ludwig, W. D., Harbott, J., Zimmermann, M., Hiddemann, W., Niemeyer, C., Henze, G., Feldges, A., Zintl, F., Kornhuber, B., Ritter, J., Welte, K., Gadner, H., Riehm, H. Improved outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia despite reduced use of anthracyclines and cranial radiotherapy: Results of trial ALL-BFM 90. <i>Blood</i> 95. 3310-3322, 2000	Andere Indikation
161	Cortes, J., Estey, E., Beran, M., O'Brien, S., Giles, F., Koller, C., Keating, M., Kantarjian, H. Cyclophosphamide, ara-C and topotecan (CAT) for patients with refractory or relapsed acute leukemia. <i>Leukemia and Lymphoma</i> 36. 479-484, 2000	Keine relevanten Ergebnisse
162	Rosen, P. J., Rankin, C., Head, D. R., Boldt, D. H., Luthardt, F. W., Norwood, T., Pugh, R. P., Karanes, C., Appelbaum, F. R. A phase II study of high dose ARA-C and mitoxantrone for treatment of relapsed or refractory adult acute lymphoblastic leukemia. <i>Leukemia Research</i> 24. 183-187, 2000	Keine populations-spezifischen Ergebnisse
163	Blau, I. W., Basara, N., Bischoff, M., Günzelmann, S., Römer, E., Kirsten, D., Schmetzer, B., Kiehl, M. G., Fauser, A. A. Second allogeneic hematopoietic stem cell transplantation as treatment for leukemia relapsing following a first transplant. <i>Bone Marrow Transplantation</i> 25. 41-45, 2000	Keine relevanten Ergebnisse
164	Sarris, A. H., Hagemester, F., Romaguera, J., Rodriguez, M. A., McLaughlin, P., Tsimberidou, A. M., Medeiros, L. J., Samuels, B., Pate, O., Oholendt, M., Kantarjian, H., Burge, C., Cabanillas, F. Liposomal vincristine in relapsed non-Hodgkin's lymphomas: Early results of an ongoing phase II trial. <i>Annals of Oncology</i> 11. 69-72, 2000	Keine relevanten Ergebnisse
165	Koller, C. A., Kantarjian, H. M., Feldman, E. J., O'Brien, S., Rios, M. B., Estey, E., Keating, M. A Phase I-II trial of escalating doses of mitoxantrone with fixed doses of cytarabine plus fludarabine as salvage therapy for patients with acute leukemia and the blastic phase of chronic myelogenous leukemia. <i>Cancer</i> 86. 2246-2251, 1999	Keine relevanten Ergebnisse
166	Bassan, R., Pogliani, E., Lerede, T., Fabris, P., Rossi, G., Morandi, S., Casula, P., Lambertenghi-Deliliers, G., Vespignani, M., Izzi, T., Coser, P., Corneo, G., Barbui, T. Fractionated cyclophosphamide added to the IVAP regimen (idarubicin- vincristine-L-asparaginase-prednisone) could lower the risk of primary refractory disease in T-lineage but not B-lineage acute lymphoblastic leukemia: First results from a phase II clinical study. <i>Haematologica</i> 84. 1088-1093, 1999	Keine populations-spezifischen Ergebnisse
167	Cortes, J., O'Brien, S., Estey, E., Giles, F., Keating, M., Kantarjian, H. Phase I study of liposomal daunorubicin in patients with acute leukemia. <i>Investigational New Drugs</i> 17. 81-87, 1999	Keine relevanten Ergebnisse
168	Vey, N., Kantarjian, H. M., Tran, H., Beran, M., O'Brien, S., Bivins, C., Giles, F., Cortes, J., Cheson, B., Arbuck, S., Estey, E. Phase I and pharmacologic study of 9-aminocamptothecin colloidal dispersion	Keine relevanten Ergebnisse

	formulation in patients with refractory or relapsed acute leukemia. <i>Annals of Oncology</i> 10. 577-583, 1999	
169	Martino, R., Bellido, M., Brunet, S., Altés, A., Sureda, A., Guàrdia, R., Aventín, A., Nomdedéu, J. F., Domingo-Albös, A., Sierra, J. Intensive salvage chemotherapy for primary refractory or first relapsed adult acute lymphoblastic leukemia: Results of a prospective trial. <i>Haematologica</i> 84. 505-510, 1999	Keine populations-spezifischen Ergebnisse
170	Sackmann-Muriel, F., Sara Felice, M., Alberto Zubizarreta, P., Alfaro, E., Gallego, M., Rossi, J., María Cygler, A. Treatment results in childhood acute lymphoblastic leukemia with a modified ALL-BFM'90 protocol: Lack of improvement in high-risk group. <i>Leukemia Research</i> 23. 331-340, 1999	Andere Indikation
171	Maraninchi, D., Vey, N., Viens, P., Stoppa, A. M., Archimbaud, E., Attal, M., Baume, D., Bouabdallah, R., Demeoq, F., Fleury, J., Michallet, M., Olive, D., Reiffers, J., Sainy, D., Tabilio, A., Tiberghien, P., Brandely, M., Hercend, T., Blaise, D. A phase II study of interleukin-2 in 49 patients with relapsed or refractory acute leukemia. <i>Leukemia and Lymphoma</i> 31. 343-349, 1998	Keine relevanten Ergebnisse
172	Moe, P. J., Seidel, H., Wesenberg, F., Stokland, T., Hapnes, C. High-dose methotrexate (4-8 g/m ² /24 hr) in childhood acute lymphocytic leukemia. <i>International Journal of Pediatric Hematology/Oncology</i> 5. 155-162, 1998	Andere Indikation
173	Harris, R. E., Sather, H. N., Feig, S. A. High-dose cytosine arabinoside and L-asparaginase in refractory acute lymphoblastic leukemia: The children's cancer group experience. <i>Medical and Pediatric Oncology</i> 30. 233-239, 1998	Anderes Studiendesign
174	Koller, C. A., Kantarjian, H. M., Thomas, D., O'Brien, S., Rios, M. B., Kornblau, S., Murphy, S., Keating, M. The hyper-CVAD regimen improves outcome in relapsed acute lymphoblastic leukemia. <i>Leukemia</i> 11. 2039-2044, 1997	Keine populations-spezifischen Ergebnisse
175	Kern, W., Schleyer, E., Unterhalt, M., Wörmann, B., Büchner, T., Hiddemann, W. High antileukemic activity of sequential high dose cytosine arabinoside and mitoxantrone in patients with refractory acute leukemias: Results of a clinical phase II study. <i>Cancer</i> 79. 59-68, 1997	Keine relevanten Ergebnisse
176	Mandelli, F., Annino, L., Rotoli, B. The GIMEMA ALL 0183 trial: Analysis of 10-year follow-up. <i>British Journal of Haematology</i> 92. 665-672, 1996	Keine populations-spezifischen Ergebnisse
177	Borgmann, A., Hartmann, R., Schmid, H., Klingebiel, T., Ebell, W., Gobel, U., Peters, C., Gadner, H., Henze, G. Isolated extramedullary relapse in children with acute lymphoblastic leukemia: A comparison between treatment results of chemotherapy and bone marrow transplantation. <i>Bone Marrow Transplantation</i> 15. 515-521, 1995	Anderes Studiendesign
178	Kumar, P. A prospective neurocognitive evaluation of children treated with additional chemotherapy and craniospinal irradiation following	Keine relevanten Endpunkte

	isolated central nervous system relapse in acute lymphoblastic leukemia. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics 31. 561-566, 1995	
179	Sica, S., Salutari, P., Di Mario, A., D'Onofrio, G., Etuk, B., Leone, G. Aggressive chemotherapy for acute leukemia relapsed after transplantation. Leukemia and Lymphoma 15. 131-134, 1994	Keine relevanten Ergebnisse
180	Calderwood, S., Romeyer, F., Blanchette, V., Chan, H., Doyle, J., Greenberg, M., Lorenzana, A., Malkin, D., Saunders, F., Weitzman, S., Zipursky, A., Freedman, M. H. Concurrent RhGM-CSF does not offset myelosuppression from intensive chemotherapy: Randomized placebo-controlled study in childhood acute lymphoblastic leukemia. American Journal of Hematology 47. 27-32, 1994	Andere Indikation
181	Takae, Y., Watanabe, A., Murakami, T., Watanabe, T., Kawano, Y., Kuroda, Y., Matsushita, T., Kikuta, A., Kosaka, Y., Kudo, T., Shimizu, H., Koizumi, S., Fujimoto, T. High-dose chemotherapy and blood stem cell autografts for children with first relapsed acute lymphoblastic leukemia: A pilot study of the Children's Cancer and Leukemia Study Group of Japan (CCLSG). Medical and Pediatric Oncology 23. 20-25, 1994	Keine relevanten Ergebnisse
182	Lockhart, S., Plunkett, W., Jeha, S., Ramirez, I., Zipf, T., Cork, A., Pinkel, D. High-dose mercaptopurine followed by intermediate-dose cytarabine in relapsed acute leukemia. Journal of Clinical Oncology 12. 587-595, 1994	Keine relevanten Ergebnisse
183	Steinherz, P. G., Redner, A., Steinherz, L., Meyers, P., Tan, C., Heller, G. Development of a new intensive therapy for acute lymphoblastic leukemia in children at increased risk of early relapse: The Memorial Sloan-Kettering- New York-II protocol. Cancer 72. 3120-3130, 1993	Andere Indikation
184	Tiley, C., Powles, R., Treleaven, J., Catovsky, D., Milan, S., Teo, C. P., Catalano, J., Mehta, J., Shields, M., Gupta, P., Richards, S., Millar, J., Gorman, C. Feasibility and efficacy of maintenance chemotherapy following autologous bone marrow transplantation for first remission acute lymphoblastic leukaemia. Bone Marrow Transplantation 12. 449-455, 1993	Anderes Studiendesign
185	Fiere, D., Lepage, E., Sebban, C., Boucheix, C., Gisselbrecht, C., Vernant, J. P., Varet, B., Broustet, A., Cahn, J. Y., Rigal-Huguet, F., Witz, F., Michaux, J. L., Michallet, M., Reiffers, J. Adult acute lymphoblastic leukemia: A multicentric randomized trial testing bone marrow transplantation as postremission therapy. Journal of Clinical Oncology 11. 1990-2001, 1993	Keine populations-spezifischen Ergebnisse
186	Feldman, E. J., Alberts, D. S., Arlin, Z., Ahmed, T., Mittelman, A., Baskind, P., Peng, Y. M., Baier, M., Plezia, P. Phase I clinical and pharmacokinetic evaluation of high-dose mitoxantrone in combination with cytarabine in patients with acute leukemia. Journal of Clinical Oncology 11. 2002-2009, 1993	Keine populations-spezifischen Ergebnisse

187	Attal, M., Huguet, F., Rubie, H., Charlet, J. P., Schlaifer, D., Huynh, A., Laurent, G., Pris, J. Prevention of regimen-related toxicities after bone marrow transplantation by pentoxifylline: A prospective, randomized trial. <i>Blood</i> 82. 732-736, 1993	Keine relevanten Ergebnisse
188	Blume, K. G., Kopecky, K. J., Henslee-Downey, J. P., Forman, S. J., Stiff, P. J., LeMaistre, C. F., Appelbaum, F. R. A prospective randomized comparison of total body irradiation-etoposide versus busulfan-cyclophosphamide as preparatory regimens for bone marrow transplantation in patients with leukemia who were not in first remission: A Southwest Oncology Group study. <i>Blood</i> 81. 2187-2193, 1993	Keine populations-spezifischen Ergebnisse
189	Tubergen, D. G., Gilchrist, G. S., O'Brien, R. T., Coccia, P. F., Sather, H. N., Waskerwitz, M. J., Hammond, G. D. Prevention of CNS disease in intermediate-risk acute lymphoblastic leukemia: Comparison of cranial radiation and intrathecal methotrexate and the importance of systemic therapy: A Childrens Cancer Group report. <i>Journal of Clinical Oncology</i> 11. 520-526, 1993	Andere Indikation
190	Feldman, E., Arlin, Z., Ahmed, T., Mittelman, A., Puccio, C., Chun, H., Cook, P., Baskind, P. Homoharringtonine is safe and effective for patients with acute myelogenous leukemia. <i>Leukemia</i> 6. 1185-1188, 1992	Keine relevanten Ergebnisse
191	Chessells, J. M., Bailey, C. C., Wheeler, K., Richards, S. M. Bone marrow transplantation for high-risk childhood lymphoblastic leukaemia in first remission: Experience in MRC UKALL X. <i>Lancet</i> 340. 565-568, 1992	Andere Indikation
192	Petersen, F. B., Buckner, C. D., Appelbaum, F. R., Sanders, J. E., Bensinger, W. I., Storb, R., Deeg, H. J., Witherspoon, R. P., Sullivan, K. M., Clift, R. A., Hansen, J. A., Thomas, E. D. Etoposide, cyclophosphamide and fractionated total body irradiation as a preparative regimen for marrow transplantation in patients with advanced hematological malignancies: A phase I study. <i>Bone Marrow Transplantation</i> 10. 83-88, 1992	Keine relevanten Ergebnisse
193	Miser, J. S., Smithson, W. A., Krivit, W., Hughes, C. H., Davis, D., Krailo, M. D., Hammond, G. D. Phase II trial of indicine N-oxide in relapsed acute leukemia of childhood: A report from the Childrens Cancer Study Group. <i>American Journal of Clinical Oncology: Cancer Clinical Trials</i> 15. 135-140, 1992	Keine relevanten Ergebnisse
194	Santana, V. M., Mirro Jr, J., Harwood, F. C., Cherrie, J., Schell, M., Kalwinsky, D., Blakley, R. L. A phase I clinical trial of 2-chlorodeoxyadenosine in pediatric patients with acute leukemia. <i>Journal of Clinical Oncology</i> 9. 416-422, 1991	Keine relevanten Ergebnisse
195	Ohno, R., Tomonaga, M., Kobayashi, T., Kanamaru, A., Shirakawa, S., Masaoka, T., Omine, M., Oh, H., Nomura, T., Sakai, Y., Hirano, M., Yokomaku, S., Nakayama, S., Yoshida, Y., Miura, A. B., Morishima, Y., Dohy, H., Niho, Y., Hamajima, N., Takaku, F. Effect	Keine populations-spezifischen Ergebnisse

	of granulocyte colony-stimulating factor after intensive induction therapy in relapsed or refractory acute leukemia. <i>New England Journal of Medicine</i> 323. 871-877, 1990	
196	Bezwoda, W. R., Bernasconi, C., Hutchinson, R. M., Winfield, D. A., De Bock, R., Mandelli, F. Mitoxantrone for refractory and relapsed acute leukemia. <i>Cancer</i> 66. 418-422, 1990	Keine relevanten Ergebnisse
197	Freund, M., De Boben, M., Diedrich, H., Ganser, A., Heil, G., Heyll, A., Henke, M., Hiddemann, W., Knauf, U., Koch, P. Treatment of relapsed acute lymphocytic leukemia in adults. <i>Haematology and blood transfusion</i> 33. 432-436; 1990	Keine populations-spezifischen Ergebnisse
198	Mirro Jr, J., Kalwinsky, D. K., Grier, H. E., Santana, V. M., Mason, C., Murphy, S. B., Dahl, G. V. Effective reinduction therapy for childhood acute nonlymphoid leukemia using simultaneous continuous infusions of teniposide and amsacrine. <i>Cancer Chemotherapy and Pharmacology</i> 24. 123-127, 1989	Andere Indikation
199	Mandelli, F., Rotoli, B., Aloe Spiriti, M. A., Giona, F., Mandelli, G. F., Aloe Spiriti, M. A., Giona, F., Covelli, A., Liso, V., Specchia, G., Resegotti, L., Falda, M., Bizzi, B., Leone, G., Torlontano, G., Fioritini, G., Grignani, F., Martelli, M., Broccia, G. GIMEMA ALL 0183: A multicentric study on adult acute lymphoblastic leukaemia in Italy. <i>British Journal of Haematology</i> 71. 377-386, 1989	Andere Indikation
200	Kantarjian, H. M., Estey, E. H., Plunkett, W. Phase I-II clinical and pharmacologic studies of high-dose cytosine arabinoside in refractory leukemia. <i>American Journal of Medicine</i> 81. 387-394, 1986	Keine populations-spezifischen Ergebnisse
201	Ragab, A. H., Boyett, J. M., Frankel, L., Falletta, J. Rubidazone in the treatment of recurrent acute leukemia in children. A Pediatric Oncology Group study. <i>Cancer</i> 57. 1461-1463, 1986	Andere Intervention
202	Warrell Jr, R. P., Berman, E. Phase I and II study of fludarabine phosphate in leukemia: Therapeutic efficacy with delayed central nervous system toxicity. <i>Journal of Clinical Oncology</i> 4. 74-79, 1986	Keine relevanten Ergebnisse
203	Lampkin, B. C., Levine, A. S., Levy, H. Phase II trial of a complex polyribonucleosinic-polyribocytidylic acid with poly-L-lysine and carboxymethyl cellulose in the treatment of children with acute leukemia and neuroblastoma: A report from the children's cancer study group. <i>Cancer Research</i> 45. 5904-5909, 1985	Keine relevanten Ergebnisse
204	Lampkin, B. C., Levine, A. S., Levy, H. Phase II trial of poly(I, C)-LC, an interferon inducer, in the treatment of children with acute leukemia and neuroblastoma: A report from the children's cancer study group. <i>Journal of Biological Response Modifiers</i> 4. 531-537, 1985	Keine relevanten Ergebnisse
205	Land, V. J., Thomas, P. R. M., Boyett, J. M. Comparison of maintenance treatment regimens for first central nervous system relapse in children with acute lymphocytic leukemia. A Pediatric Oncology Group study. <i>Cancer</i> 56. 81-87, 1985	Keine relevanten Ergebnisse

206	Ettinger, L. J., Siegel, S. E., Belasco, J. B. Phase I clinical evaluation of diaziquone in childhood cancer. <i>Cancer Treatment Reports</i> 69. 323-327, 1985	Keine relevanten Ergebnisse
207	Lilleyman, J. S., Campbell, R. H. A. Vindesine in relapsed childhood ALL. A pilot study by the United Kingdom children's cancer study group. <i>European Paediatric Haematology and Oncology</i> 1. 37-38, 1984	Keine relevanten Ergebnisse
208	Murphy, S. B., Sinkule, J. A., Rivera, G. Phase I-II clinical and pharmacodynamic study of effects of 2'-deoxycytosine administered by continuous infusion in children with refractory acute lymphoblastic leukemia. <i>Cancer Treatment Symposia</i> . 2. 55-61, 1984	Anderer Publikationstyp
209	Camitta, B. M., Pinkel, D., Thatcher, L. G. Failure of early intensive chemotherapy to improve prognosis in childhood acute lymphocytic leukemia. <i>Medical and Pediatric Oncology</i> 8. 383-389, 1980	Andere Indikation
210	Higgins, G. R., Finklestein, J., Krivit, W., Hammond, D. Phase II evaluation of diglycoaldehyde (Inox) in children with acute leukemia: A Children's Cancer Study Group report. <i>Cancer Treatment Reports</i> 64. 625-628, 1980	Keine populations-spezifischen Ergebnisse
211	Ekert, H., Waters, K. D., Matthews, R. N. A randomized study of intermittent chemotherapy with or without BCG inoculation in maintenance therapy of childhood ALL. <i>Medical and Pediatric Oncology</i> 8. 353-360, 1980	Andere Indikation
212	Park, J. H., Romero, F. A., Taur, Y., Sadelain, M., Brentjens, R. J., Hohl, T. M., Seo, S. K. Cytokine Release Syndrome Grade is a Predictive Marker for Infections in Relapsed or Refractory B-cell All Patients Treated with CAR T Cells. <i>Clinical Infectious Diseases</i> 57. 533-540, 2018	Keine populations-spezifischen Ergebnisse
213	Jabbour, E., Ravandi, F., Kebriaei, P., Huang, X., Short, N. J., Thomas, D., Sasaki, K., Rytting, M., Jain, N., Konopleva, M., Garcia-Manero, G., Champlin, R., Marin, D., Kadia, T., Cortes, J., Estrov, Z., Takahashi, K., Patel, Y., Khouri, M. R., Jacob, J., Garris, R., O'Brien, S., Kantarjian, H. Salvage Chemoimmunotherapy With Inotuzumab Ozogamicin Combined With Mini-Hyper-CVD for Patients With Relapsed or Refractory Philadelphia Chromosome-Negative Acute Lymphoblastic Leukemia: A Phase 2 Clinical Trial. <i>JAMA Oncology</i> 4. 230-234, 2018	Keine populations-spezifischen Ergebnisse
214	DeAngelo, D. J., Stock, W., Stein, A. S., Shustov, A., Liedtke, M., Schiffer, C. A., Vandendries, E., Liau, K., Ananthakrishnan, R., Boni, J., Laird, A. D., Fostvedt, L., Kantarjian, H. M., Advani, A. S. Inotuzumab ozogamicin in adults with relapsed or refractory CD22-positive acute lymphoblastic leukemia: a phase 1/2 study. <i>Blood Advances</i> 1. 1167-1180, 2017	Keine populations-spezifischen Ergebnisse
215	Rossig, C., Pule, M., Altvater, B., Saiagh, S., Wright, G., Ghorashian, S., Clifton-Hadley, L., Champion, K., Sattar, Z., Popova, B., Hackshaw, A., Smith, P., Roberts, T., Biagi, E., Dreno, B., Rousseau,	Keine relevanten Ergebnisse

	R., Kailayangiri, S., Ahlmann, M., Hough, R., Kremens, B., Sauer, M. G., Veys, P., Goulden, N., Cummins, M., Amrolia, P. J. Vaccination to improve the persistence of CD19CAR gene-modified T cells in relapsed pediatric acute lymphoblastic leukemia. <i>Leukemia</i> 31. 1087-1095, 2017	
216	Willasch, A. M., Salzmann-Manrique, E., Krenn, T., Duerken, M., Faber, J., Opper, J., Kreyenberg, H., Bager, R., Huenecke, S., Cappel, C., Bremm, M., Pfirrmann, V., Merker, M., Ullrich, E., Bakhtiar, S., Rettinger, E., Jarisch, A., Soerensen, J., Klingebiel, T. E., Bader, P. Treatment of relapse after allogeneic stem cell transplantation in children and adolescents with ALL: the Frankfurt experience. <i>Bone Marrow Transplantation</i> 52. 201-208, 2017	Anderes Studiendesign
217	Rose S., Anti-CD22 CAR Therapy Leads to ALL Remissions. <i>Cancer Discovery</i> 7. 120, 2017	Anderer Publikationstyp
218	Nikiforow, S., Kim, H. T., Daley, H., Reynolds, C., Jones, K. T., Armand, P., Ho, V. T., Alyea, E. P., 3rd, Cutler, C. S., Ritz, J., Antin, J. H., Soiffer, R. J., Koreth, J. A phase I study of CD25/regulatory T-cell-depleted donor lymphocyte infusion for relapse after allogeneic stem cell transplantation. <i>Haematologica</i> 101. 1251-1259, 2016	Keine relevanten Ergebnisse
219	Davids, M. S., Kim, H. T., Bachireddy, P., Costello, C., Liguori, R., Savell, A., Lukez, A. P., Avigan, D., Chen, Y. B., McSweeney, P., LeBoeuf, N. R., Rooney, M. S., Bowden, M., Zhou, C. W., Granter, S. R., Hornick, J. L., Rodig, S. J., Hirakawa, M., Severgnini, M., Hodi, F. S., Wu, C. J., Ho, V. T., Cutler, C., Koreth, J., Alyea, E. P., Antin, J. H., Armand, P., Streicher, H., Ball, E. D., Ritz, J., Bashey, A., Soiffer, R. J. Ipilimumab for Patients with Relapse after Allogeneic Transplantation. <i>New England Journal of Medicine</i> 375. 143-153, 2016	Keine relevanten Ergebnisse
220	Nelken, B., Cave, H., Leverger, G., Galambrun, C., Plat, G., Schmitt, C., Thomas, C., Verite, C., Brethon, B., Gandemer, V., Bertrand, Y., Baruchel, A., Rohrlich, P. A Phase I Study of Clofarabine With Multiagent Chemotherapy in Childhood High Risk Relapse of Acute Lymphoblastic Leukemia (VANDEVOL Study of the French SFCE Acute Leukemia Committee). <i>Pediatric Blood & Cancer</i> 63. 270-275, 2016	Keine relevanten Ergebnisse
221	Burke, M. J., Verneris, M. R., Le Rademacher, J., He, W., Abdel-Azim, H., Abraham, A. A., Auletta, J. J., Ayas, M., Brown, V. I., Cairo, M. S., Chan, K. W., Diaz Perez, M. A., Dvorak, C. C., Egeler, R. M., Eldjerou, L., Frangoul, H., Guilcher, G. M. T., Hayashi, R. J., Ibrahim, A., Kasow, K. A., Leung, W. H., Olsson, R. F., Pulsipher, M. A., Shah, N., Shah, N. N., Thiel, E., Talano, J. A., Kitko, C. L. Transplant Outcomes for Children with T Cell Acute Lymphoblastic Leukemia in Second Remission: A Report from the Center for International Blood and Marrow Transplant Research. <i>Biology of Blood and Marrow Transplantation</i> 21. 2154-2159, 2015	Anderes Studiendesign

222	Martelli, M. F., Ianni, M. D., Ruggeri, L., Falzetti, F., Carotti, A., Reisner, Y., Velardi, A. Next generation HLA-haploidentical HSCT. Bone Marrow Transplantation 50 Suppl 2. S63-66, 2015	Keine populations-spezifischen Ergebnisse
223	Topp, M. S., Gockbuget, N., Stein, A. S. Correction to Lancet Oncol 2015; 16: 60, 61. Safety and activity of blinatumomab for adult patients with relapsed or refractory B-precursor acute lymphoblastic leukaemia: a multi-centre, single-arm, phase 2 study. Lancet Oncology 16. e158, 2015	Keine populations-spezifischen Ergebnisse
224	Barker, J. N., Fei, M., Karanes, C., Horwitz, M., Devine, S., Kindwall-Keller, T. L., Holter, J., Adams, A., Logan, B., Navarro, W. H., Riches, M. Results of a prospective multicentre myeloablative double-unit cord blood transplantation trial in adult patients with acute leukaemia and myelodysplasia. British Journal of Haematology 168. 405-412, 2015	Keine populations-spezifischen Ergebnisse
225	Solomon, S. R., Sanacore, M., Zhang, X., Brown, S., Holland, K., Morris, L. E., Bashey, A. Calcineurin inhibitor--free graft-versus-host disease prophylaxis with post-transplantation cyclophosphamide and brief-course sirolimus following reduced-intensity peripheral blood stem cell transplantation. Biology of Blood and Marrow Transplantation 20. 1828-1834, 2014	Keine relevanten Ergebnisse
226	Faderl, S., Balakrishnan, K., Thomas, D. A., Ravandi, F., Borthakur, G., Burger, J., Ferrajoli, A., Cortes, J., O'Brien, S., Kadia, T., Feliu, J., Plunkett, W., Gandhi, V., Kantarjian, H. M. Phase I and extension study of clofarabine plus cyclophosphamide in patients with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia. Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia 14. 231-238, 2014	Keine populations-spezifischen Ergebnisse
227	Eckert, C., Henze, G., Seeger, K., Hagedorn, N., Mann, G., Panzer-Grumayer, R., Peters, C., Klingebiel, T., Borkhardt, A., Schrappe, M., Schrauder, A., Escherich, G., Sramkova, L., Niggli, F., Hitzler, J., Von Stackelberg, A. Use of allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation based on minimal residual disease response improves outcomes for children with relapsed acute lymphoblastic leukemia in the intermediate-risk group. Journal of Clinical Oncology 31. 2736-2742, 2013	Anderes Studiendesign
228	Kako, S., Kanamori, H., Kobayashi, N., Shigematsu, A., Nannya, Y., Nakamae, M., Shigeno, K., Suzukawa, K., Takeuchi, M., Tsuzuki, M., Usuki, K., Hatanaka, K., Ogawa, K., Mitani, K., Nawa, Y., Hatta, Y., Mizuno, I., Kanda, Y. Outcome after first relapse in adult patients with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukaemia. British Journal of Haematology 161. 95-103, 2013	Anderes Studiendesign
229	Ruggeri, A., Michel, G., Dalle, J. H., Caniglia, M., Locatelli, F., Campos, A., De Heredia, C. D., Mohty, M., Hurtado, J. M., Bierings, M., Bittencourt, H., Mauad, M., Purtill, D., Cunha, R., Kabbara, N., Gluckman, E., Labopin, M., Peters, C., Rocha, V. Impact of pretransplant minimal residual disease after cord blood transplantation	Anderes Studiendesign

	for childhood acute lymphoblastic leukemia in remission: an Eurocord, PDWP-EBMT analysis. <i>Leukemia</i> 26. 2455-2461, 2012	
230	Barba, P., Sampol, A., Calbacho, M., Gonzalez, J., Serrano, J., Martinez-Sanchez, P., Fernandez, P., Garcia-Boyer, R., Bueno, J., Ribera, J. M. Clofarabine-based chemotherapy for relapsed/refractory adult acute lymphoblastic leukemia and lymphoblastic lymphoma. The Spanish experience. <i>American Journal of Hematology</i> 87. 631-634, 2012	Anderes Studiendesign
231	Shea, T., Johnson, J., Westervelt, P., Farag, S., McCarty, J., Bashey, A., Isola, L., Baxter-Lowe, L. A., Kelly, M., Owzar, K., Linker, C. Reduced-intensity allogeneic transplantation provides high event-free and overall survival in patients with advanced indolent B cell malignancies: CALGB 109901. <i>Biology of Blood and Marrow Transplantation</i> 17. 1395-1403, 2011	Andere Indikation
232	Inamoto, Y., Fefer, A., Sandmaier, B. M., Gooley, T. A., Warren, E. H., Petersdorf, S. H., Sanders, J. E., Storb, R. F., Appelbaum, F. R., Martin, P. J., Flowers, M. E. A phase I/II study of chemotherapy followed by donor lymphocyte infusion plus interleukin-2 for relapsed acute leukemia after allogeneic hematopoietic cell transplantation. <i>Biology of Blood and Marrow Transplantation</i> 17. 1308-1315, 2011	Keine relevanten Ergebnisse
233	Ram, R., Storb, R., Sandmaier, B. M., Maloney, D. G., Woolfrey, A., Flowers, M. E., Maris, M. B., Laport, G. G., Chauncey, T. R., Lange, T., Langston, A. A., Storer, B., Georges, G. E. Non-myeloablative conditioning with allogeneic hematopoietic cell transplantation for the treatment of high-risk acute lymphoblastic leukemia. <i>Haematologica</i> 96. 1113-1120, 2011	Keine relevanten Ergebnisse
234	Karp, J. E., Smith, B. D., Resar, L. S., Greer, J. M., Blackford, A., Zhao, M., Moton-Nelson, D., Alino, K., Levis, M. J., Gore, S. D., Joseph, B., Carraway, H., McDevitt, M. A., Bagain, L., Mackey, K., Briel, J., Doyle, L. A., Wright, J. J., Rudek, M. A. Phase 1 and pharmacokinetic study of bolus-infusion flavopiridol followed by cytosine arabinoside and mitoxantrone for acute leukemias. <i>Blood</i> 117. 3302-3310, 2011	Keine relevanten Ergebnisse
235	Duval, M., Klein, J. P., He, W., Cahn, J. Y., Cairo, M., Camitta, B. M., Kamble, R., Copelan, E., De Lima, M., Gupta, V., Keating, A., Lazarus, H. M., Litzow, M. R., Marks, D. I., Maziarz, R. T., Rizzieri, D. A., Schiller, G., Schultz, K. R., Tallman, M. S., Weisdorf, D. Hematopoietic stem-cell transplantation for acute leukemia in relapse or primary induction failure. <i>Journal of Clinical Oncology</i> 28. 3730-3738, 2010	Anderes Studiendesign
236	McGregor, B. A., Brown, A. W., Osswald, M. B., Savona, M. R. The use of higher dose clofarabine in adults with relapsed acute lymphoblastic leukemia. <i>American Journal of Hematology</i> 84. 228-230, 2009	Keine relevanten Ergebnisse

237	Chang, J. E., Voorhees, P. M., Kolesar, J. M., Ahuja, H. G., Sanchez, F. A., Rodriguez, G. A., Kim, K., Werndli, J., Bailey, H. H., Kahl, B. S. Phase II study of arsenic trioxide and ascorbic acid for relapsed or refractory lymphoid malignancies: a Wisconsin Oncology Network study. <i>Hematological Oncology</i> 27. 11-16, 2009	Andere Indikation
238	Karp, J. E., Giles, F. J., Gojo, I., Morris, L., Greer, J., Johnson, B., Thein, M., Sznol, M., Low, J. A phase I study of the novel ribonucleotide reductase inhibitor 3-aminopyridine-2-carboxaldehyde thiosemicarbazone (3-AP, Triapine) in combination with the nucleoside analog fludarabine for patients with refractory acute leukemias and aggressive myeloproliferative disorders. <i>Leukemia Research</i> 32. 71-77, 2008	Keine relevanten Ergebnisse
239	Malempati, S., Gaynon, P. S., Sather, H., La, M. K., Stork, L. C. Outcome after relapse among children with standard-risk acute lymphoblastic leukemia: Children's Oncology Group study CCG-1952. <i>Journal of Clinical Oncology</i> 25. 5800-5807, 2007	Anderes Studiendesign
240	Ottmann, O., Dombret, H., Martinelli, G., Simonsson, B., Guilhot, F., Larson, R. A., Rege-Cambrin, G., Radich, J., Hochhaus, A., Apanovitch, A. M., Gollerkeri, A., Coutre, S. Dasatinib induces rapid hematologic and cytogenetic responses in adult patients with Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia with resistance or intolerance to imatinib: interim results of a phase 2 study. <i>Blood</i> 110. 2309-2315, 2007	Keine populations-spezifischen Ergebnisse
241	Tavernier, E., Boiron, J. M., Huguet, F., Bradstock, K., Vey, N., Kovacovics, T., Delannoy, A., Fegueux, N., Fenaux, P., Stamatoullas, A., Tournilhac, O., Buzyn, A., Reman, O., Charrin, C., Boucheix, C., Gabert, J., Lheritier, V., Vernant, J. P., Dombret, H., Thomas, X. Outcome of treatment after first relapse in adults with acute lymphoblastic leukemia initially treated by the LALA-94 trial. <i>Leukemia</i> 21. 1907-1914, 2007	Keine populations-spezifischen Ergebnisse
242	DeAngelo, D. J., Yu, D., Johnson, J. L., Coutre, S. E., Stone, R. M., Stopeck, A. T., Gockerman, J. P., Mitchell, B. S., Appelbaum, F. R., Larson, R. A. Nelarabine induces complete remissions in adults with relapsed or refractory T-lineage acute lymphoblastic leukemia or lymphoblastic lymphoma: Cancer and Leukemia Group B study 19801. <i>Blood</i> 109. 5136-5142, 2007	Keine populations-spezifischen Ergebnisse
243	Eapen, M., Rubinstein, P., Zhang, M. J., Stevens, C., Kurtzberg, J., Scaradavou, A., Loberiza, F. R., Champlin, R. E., Klein, J. P., Horowitz, M. M., Wagner, J. E. Outcomes of transplantation of unrelated donor umbilical cord blood and bone marrow in children with acute leukaemia: a comparison study. <i>Lancet</i> 369. 1947-1954, 2007	Keine populations-spezifischen Ergebnisse
244	Tedeschi, A., Montillo, M., Strocchi, E., Cafro, A. M., Tresoldi, E., Intropido, L., Nichelatti, M., Marbello, L., Barate, C., Camaggi, C. M., Morra, E. High-dose idarubicin in combination with Ara-C in patients	Keine populations-spezifischen Ergebnisse

	with relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia: a pharmacokinetic and clinical study. <i>Cancer Chemotherapy and Pharmacology</i> 59. 771-779, 2007	
245	Huang, X. J., Liu, D. H., Liu, K. Y., Xu, L. P., Chen, H., Han, W. Donor lymphocyte infusion for the treatment of leukemia relapse after HLA-mismatched/haploidentical T-cell-replete hematopoietic stem cell transplantation. <i>Haematologica</i> 92. 414-417, 2007	Keine relevanten Ergebnisse
246	Fielding, A. K., Richards, S. M., Chopra, R., Lazarus, H. M., Litzow, M. R., Buck, G., Durrant, I. J., Luger, S. M., Marks, D. I., Franklin, I. M., McMillan, A. K., Tallman, M. S., Rowe, J. M., Goldstone, A. H. Outcome of 609 adults after relapse of acute lymphoblastic leukemia (ALL); an MRC UKALL12/ECOG 2993 study. <i>Blood</i> 109. 944-950, 2007	Keine populations-spezifischen Ergebnisse
247	Giebel, S., Krawczyk-Kulis, M., Adamczyk-Cioch, M., Jakubas, B., Palynyczko, G., Lewandowski, K., Dmoszynska, A., Skotnicki, A., Nowak, K., Holowiecki, J. Fludarabine, cytarabine, and mitoxantrone (FLAM) for the treatment of relapsed and refractory adult acute lymphoblastic leukemia. A phase study by the Polish Adult Leukemia Group (PALG). <i>Annals of Hematol</i> 85. 717-722, 2006	Keine populations-spezifischen Ergebnisse
248	Parkman, R., Cohen, G., Carter, S. L., Weinberg, K. I., Masinsin, B., Guinan, E., Kurtzberg, J., Wagner, J. E., Kernan, N. A. Successful immune reconstitution decreases leukemic relapse and improves survival in recipients of unrelated cord blood transplantation. <i>Biology of Blood and Marrow Transplantation</i> 12. 919-927, 2006	Keine populations-spezifischen Ergebnisse
249	Kantarjian, H., Giles, F., Wunderle, L., Bhalla, K., O'Brien, S., Wassmann, B., Tanaka, C., Manley, P., Rae, P., Mietlowski, W., Bochinski, K., Hochhaus, A., Griffin, J. D., Hoelzer, D., Albitar, M., Dugan, M., Cortes, J., Alland, L., Ottmann, O. G. Nilotinib in imatinib-resistant CML and Philadelphia chromosome-positive ALL. <i>New England Journal of Medicine</i> 354. 2542-2551, 2006	Keine relevanten Ergebnisse
250	Talpaz, M., Shah, N. P., Kantarjian, H., Donato, N., Nicoll, J., Paquette, R., Cortes, J., O'Brien, S., Nicaise, C., Bleickardt, E., Blackwood-Chirchir, M. A., Iyer, V., Chen, T. T., Huang, F., Decillis, A. P., Sawyers, C. L. Dasatinib in imatinib-resistant Philadelphia chromosome-positive leukemias. <i>New England Journal of Medicine</i> 354. 2531-2541, 2006	Keine relevanten Ergebnisse
251	Petropoulos, D., Worth, L. L., Mullen, C. A., Madden, R., Mahajan, A., Choroszy, M., Ha, C. S., Champlin, R. C., Chan, K. W. Total body irradiation, fludarabine, melphalan, and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for advanced pediatric hematologic malignancies. <i>Bone Marrow Transplantation</i> 37. 463-467, 2006	Keine populations-spezifischen Ergebnisse
252	Bruggemann, M., Raff, T., Flohr, T., Gokbuget, N., Nakao, M., Droese, J., Luschen, S., Pott, C., Ritgen, M., Scheuring, U., Horst, H. A., Thiel, E., Hoelzer, D., Bartram, C. R., Kneba, M. Clinical significance of minimal residual disease quantification in adult	Andere Indikation

	patients with standard-risk acute lymphoblastic leukemia. <i>Blood</i> 107. 1116-1123, 2006	
253	Wagner-Bohn, A., Henze, G., Von Stackelberg, A., Boos, J. Phase II study of gemcitabine in children with relapsed leukemia. <i>Pediatric Blood & Cancer</i> 46. 262, 2006	Anderer Publikationstyp
254	Kurtzberg, J., Ernst, T. J., Keating, M. J., Gandhi, V., Hodge, J. P., Kisor, D. F., Lager, J. J., Stephens, C., Levin, J., Krenitsky, T., Elion, G., Mitchell, B. S. Phase I study of 506U78 administered on a consecutive 5-day schedule in children and adults with refractory hematologic malignancies. <i>Journal of Clinical Oncology</i> 23. 3396-3403, 2005	Keine populations-spezifischen Ergebnisse
255	Aversa, F., Terenzi, A., Tabilio, A., Falzetti, F., Carotti, A., Ballanti, S., Felicini, R., Falcinelli, F., Velardi, A., Ruggeri, L., Aloisi, T., Saab, J. P., Santucci, A., Perruccio, K., Martelli, M. P., Mecucci, C., Reisner, Y., Martelli, M. F. Full haplotype-mismatched hematopoietic stem-cell transplantation: a phase II study in patients with acute leukemia at high risk of relapse. <i>Journal of Clinical Oncology</i> 23. 3447-3454, 2005	Keine populations-spezifischen Ergebnisse
256	Sanders, J. E., Im, H. J., Hoffmeister, P. A., Gooley, T. A., Woolfrey, A. E., Carpenter, P. A., Andrews, R. G., Bryant, E. M., Appelbaum, F. R. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for infants with acute lymphoblastic leukemia. <i>Blood</i> 105. 3749-3756, 2005	Anderes Studiendesign
257	Thomson, B., Park, J. R., Felgenhauer, J., Meshinchi, S., Holcenberg, J., Geyer, J. R., Avramis, V., Douglas, J. G., Loken, M. R., Hawkins, D. S. Toxicity and efficacy of intensive chemotherapy for children with acute lymphoblastic leukemia (ALL) after first bone marrow or extramedullary relapse. <i>Pediatric Blood & Cancer</i> 43. 571-579, 2004	Anderes Studiendesign
258	Karbasian-Esfahani, M., Wiernik, P. H., Novik, Y., Paietta, E., Dutcher, J. P. Idarubicin and standard-dose cytosine arabinoside in adults with recurrent and refractory acute lymphocytic leukemia. <i>Cancer</i> 101. 1414-1419, 2004	Anderes Studiendesign
259	Kiehl, M. G., Kraut, L., Schwerdtfeger, R., Hertenstein, B., Remberger, M., Kroeger, N., Stelljes, M., Bornhaeuser, M., Martin, H., Scheid, C., Ganser, A., Zander, A. R., Kienast, J., Ehninger, G., Hoelzer, D., Diehl, V., Fauser, A. A., Ringden, O. Outcome of allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation in adult patients with acute lymphoblastic leukemia: no difference in related compared with unrelated transplant in first complete remission. <i>Journal of Clinical Oncology</i> 22. 2816-2825, 2004	Keine populations-spezifischen Ergebnisse
260	Rizzari, C., Valsecchi, M. G., Arico, M., Miniero, R., Messina, C., De Rossi, G., Testi, A. M., Mura, R., Galimberti, S., Biondi, A., Locatelli, F., Conter, V. Outcome of very late relapse in children with acute lymphoblastic leukemia. <i>Haematologica</i> 89. 427-434, 2004	Anderes Studiendesign

261	Unal, S., Yetgin, S., Cetin, M., Gumruk, F., Arslan, D., Ozyurek, E., Tuncer, M., Topcu, M. The prognosis and survival of childhood acute lymphoblastic leukemia with central nervous system relapse. <i>Pediatric Hematology and Oncology</i> 21. 279-289, 2004	Keine populations-spezifischen Ergebnisse
262	Wassmann, B., Pfeifer, H., Scheuring, U. J., Binckebanck, A., Gokbuget, N., Atta, J., Bruck, P., Rieder, H., Schoch, C., Leimer, L., Schwerdtfeger, R., Ehninger, G., Lipp, T., Perz, J., Stelljes, M., Gschaidmeier, H., Hoelzer, D., Ottmann, O. G. Early prediction of response in patients with relapsed or refractory Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph+ALL) treated with imatinib. <i>Blood</i> 103. 1495-1498, 2004	Keine populations-spezifischen Ergebnisse
263	Herold, R., Stibenz, D., Hartmann, R., Henze, G., Buhner, C. Soluble I-selectin (sCD62L) in relapsed childhood acute lymphoblastic leukaemia. <i>British Journal of Haematology</i> 119. 677-684, 2002	Anderes Studiendesign
264	Weiss, M. A., Aliff, T. B., Tallman, M. S., Frankel, S. R., Kalaycio, M. E., Maslak, P. G., Jurcic, J. G., Scheinberg, D. A., Roma, T. E. A single, high dose of idarubicin combined with cytarabine as induction therapy for adult patients with recurrent or refractory acute lymphoblastic leukemia. <i>Cancer</i> 95. 581-587, 2002	Keine populations-spezifischen Ergebnisse
265	Arico, M., Valsecchi, M. G., Conter, V., Rizzari, C., Pession, A., Messina, C., Barisone, E., Poggi, V., De Rossi, G., Locatelli, F., Micalizzi, M. C., Basso, G., Masera, G. Improved outcome in high-risk childhood acute lymphoblastic leukemia defined by prednisone-poor response treated with double Berlin-Frankfurt-Muenster protocol II. <i>Blood</i> 100. 420-426, 2002	Andere Indikation
266	Ferra, C., Berlanga, J. J., Gallardo, D., Ancin, I., Marin, D., Gonzalez, J. R., Peris, J., Munoz, J., Sarra, J., Granena, A. Mitoxantrone, etoposide, carboplatinum and ara-C combination therapy (MECA) in refractory and relapsed acute leukemia. <i>Leukemia & Lymphoma</i> 39. 583-590, 2000	Keine relevanten Ergebnisse
267	Vaidya, S. J., Atra, A., Bahl, S., Pinkerton, C. R., Calvagna, V., Horton, C., Milan, S., Shepherd, V., Brain, C., Treleaven, J., Powles, R., Tait, D., Meller, S. T. Autologous bone marrow transplantation for childhood acute lymphoblastic leukaemia in second remission - long-term follow-up. <i>Bone Marrow Transplantation</i> 25. 599-603, 2000	Keine relevanten Ergebnisse
268	Thomas, D. A., Kantarjian, H., Smith, T. L., Koller, C., Cortes, J., O'Brien, S., Giles, F. J., Gajewski, J., Pierce, S., Keating, M. J. Primary refractory and relapsed adult acute lymphoblastic leukemia: characteristics, treatment results, and prognosis with salvage therapy. <i>Cancer</i> 86. 1216-1230, 1999	Keine populations-spezifischen Ergebnisse
269	Aguayo, A., Cortes, J., Thomas, D., Pierce, S., Keating, M., Kantarjian, H. Combination therapy with methotrexate, vincristine, polyethylene-glycol conjugated-asparaginase, and prednisone in the treatment of patients with refractory or recurrent acute lymphoblastic leukemia. <i>Cancer</i> 86. 1203-1209, 1999	Keine populations-spezifischen Ergebnisse

270	Seeger, K., Buchwald, D., Taube, T., Peter, A., Von Stackelberg, A., Schmitt, G., Kochling, J., Henze, G. TEL-AML1 positivity in relapsed B cell precursor acute lymphoblastic leukemia in childhood. Berlin-Frankfurt-Munster Study Group. <i>Leukemia</i> 13. 1469-1470, 1999	Anderer Publikationstyp
271	Wilhelm, M., O'Brien, S., Rios, M. B., Estey, E., Keating, M. J., Plunkett, W., Sorenson, M., Kantarjian, H. M. Phase I study of arabinosyl-5-azacytidine (fazarabine) in adult acute leukemia and chronic myelogenous leukemia in blastic phase. <i>Leuk Lymphoma</i> 34. 511-518, 1999	Keine relevanten Ergebnisse
272	Locatelli, F., Rocha, V., Chastang, C., Arcese, W., Michel, G., Abecasis, M., Messina, C., Ortega, J., Badell-Serra, I., Plouvier, E., Souillet, G., Jouet, J. P., Pasquini, R., Ferreira, E., Garnier, F., Gluckman, E. Factors associated with outcome after cord blood transplantation in children with acute leukemia. Eurocord-Cord Blood Transplant Group. <i>Blood</i> 93. 3662-3671, 1999	Keine populations-spezifischen Ergebnisse
273	Au, W. Y., Lie, A. K., Ma, S. K., Chan, L. C., Lee, C. K., Kwong, Y. L., Chim, C. S., Chan, T. K., Chiu, E., Liang, R. Allogeneic bone marrow transplantation for adult acute lymphoblastic leukemia: a single-centre experience. <i>Hematological Oncology</i> 16. 163-168, 1998	Keine populations-spezifischen Ergebnisse
274	Giona, F., Annino, L., Testi, A. M., Rondelli, R., Arcese, W., Meloni, G., Moleti, M. L., Mandelli, F. Management of advanced acute lymphoblastic leukemia in children and adults: results of the ALL R-87 protocol. AIEOP and GIMEMA Cooperative Groups. <i>Leukemia & Lymphoma</i> 32. 89-95, 1998	Anderes Studiendesign
275	van Dongen, J. J., Seriu, T., Panzer-Grumayer, E. R., Biondi, A., Pongers-Willemsse, M. J., Corral, L., Stolz, F., Schrappe, M., Masera, G., Kamps, W. A., Gadner, H., Van Wering, E. R., Ludwig, W. D., Basso, G., De Bruijn, M. A., Cazzaniga, G., Hettinger, K., Van der Does-van den Berg, A., Hop, W. C., Riehm, H., Bartram, C. R. Prognostic value of minimal residual disease in acute lymphoblastic leukaemia in childhood. <i>Lancet</i> 352. 1731-1738, 1998	Anderes Studiendesign
276	Bordigoni, P., Esperou, H., Souillet, G., Pico, J., Michel, G., Lacour, B., Reiffers, J., Sadoun, A., Rohrlich, P., Jouet, J. P., Milpied, N., Lutz, P., Plouvier, E., Cornu, G., Vannier, J. P., Gandemer, V., Rubie, H., Gratecos, N., Leverger, G., Stephan, J. L., Boutard, P., Vernant, J. P. Total body irradiation-high-dose cytosine arabinoside and melphalan followed by allogeneic bone marrow transplantation from HLA-identical siblings in the treatment of children with acute lymphoblastic leukaemia after relapse while receiving chemotherapy: a Societe Francaise de Greffe de Moelle study. <i>British Journal of Haematology</i> 102. 656-665, 1998	Anderes Studiendesign
277	Willemze, R., Suci, S., Archimbaud, E., Muus, P., Stryckmans, P., Louwagie, E. A., Berneman, Z., Tjeun, M., Wijermans, P., Dohner, H., Jehn, U., Labar, B., Jaksic, B., Dardenne, M., Zittoun, R. A randomized phase II study on the effects of 5-Aza-2'-deoxycytidine	Keine relevanten Ergebnisse

	combined with either amsacrine or idarubicin in patients with relapsed acute leukemia: an EORTC Leukemia Cooperative Group phase II study (06893). <i>Leukemia</i> 11 Suppl 1. S24-27, 1997	
278	Buendia, M. T., Terselich, G., Lozano, J. M., Viscaino, M. P. Acute lymphoblastic leukemia in children: nonrandomized comparison of conventional vs. intensive chemotherapy at the National Cancer Institute of Colombia. <i>Medical and Pediatric Oncology</i> 28. 108-116, 1997	Andere Indikation
279	Fay, J. W., Wingard, J. R., Antin, J. H., Collins, R. H., Pineiro, L. A., Blazar, B. R., Saral, R., Bierer, B. E., Przepiorka, D., Fitzsimmons, W. E., Maher, R. M., Weisdorf, D. J. FK506 (Tacrolimus) monotherapy for prevention of graft-versus-host disease after histocompatible sibling allogeneic bone marrow transplantation. <i>Blood</i> 87. 3514-3519, 1996	Keine relevanten Ergebnisse
280	Atkinson, K., Dodds, A., Milliken, S., Concannon, A., Fay, K., Harris, M., Flecknoe-Brown, S., Lind, D., McKinley, R., Rutovitz, J., Et al., Autologous blood stem cell transplantation for haematological malignancy: treatment-related mortality of 2%. <i>Australian and New Zealand Journal of Medicine</i> 25. 483-489, 1995	Keine relevanten Ergebnisse
281	Blaise, D., Olive, D., Michallet, M., Marit, G., Leblond, V., Maraninchi, D. Impairment of leukaemia-free survival by addition of interleukin-2-receptor antibody to standard graft-versus-host prophylaxis. <i>Lancet</i> 345. 1144-1146, 1995	Andere Indikation
282	Powell, B. L., Lyster, E. S., Motsinger, C. P., Cruz, J. M., Chorley, H. M., Hurd, D. D., Cooper, M. R. Phase I study of continuous infusion 6-thioguanine in patients with acute leukemia. <i>Leukemia</i> 9. 770-773, 1995	Keine populations-spezifischen Ergebnisse
283	Cowie, F. J., Pinkerton, C. R., Phillips, M., Dick, G., Judson, I., McCarthy, P. T., Flanagan, R. J. Continuous-infusion verapamil with etoposide in relapsed or resistant paediatric cancers. <i>British Journal of Cancer</i> 71. 877-881, 1995	Keine relevanten Ergebnisse
284	Uderzo, C., Rondelli, R., Dini, G., Dallorso, S., Messina, C., Miniero, R., Locatelli, F., De Manzini, A., Pession, A., Balduzzi, A., Et al., High-dose vincristine, fractionated total-body irradiation and cyclophosphamide as conditioning regimen in allogeneic and autologous bone marrow transplantation for childhood acute lymphoblastic leukaemia in second remission: a 7-year Italian multicentre study. <i>British Journal of Haematology</i> 89. 790-797, 1995	Anderes Studiendesign
285	Larson, R. A., Geller, R. B., Janisch, L., Milton, J., Grochow, L. B., Ratain, M. J. Encephalopathy is the dose-limiting toxicity of intravenous hepsulfam: results of a phase I trial in patients with advanced hematological malignancies. <i>Cancer Chemotherapy and Pharmacology</i> 36. 204-210, 1995	Keine relevanten Ergebnisse
286	Ringden, O., Ruutu, T., Remberger, M., Nikoskelainen, J., Volin, L., Vindelov, L., Parkkali, T., Lenhoff, S., Sallerfors, B., Ljungman, P.,	Keine relevanten Ergebnisse

	Et al., A randomized trial comparing busulfan with total body irradiation as conditioning in allogeneic marrow transplant recipients with leukemia: a report from the Nordic Bone Marrow Transplantation Group. <i>Blood</i> 83. 2723-2730, 1994	
287	Finklestein, J. Z., Miller, D. R., Feusner, J., Stram, D. O., Baum, E., Shina, D. C., Johnson, D. G., Gyepes, M. T., Hammond, G. D. Treatment of overt isolated testicular relapse in children on therapy for acute lymphoblastic leukemia. A report from the Childrens Cancer Group. <i>Cancer</i> 73. 219-223, 1994	Anderes Studiendesign
288	Schmid, H., Henze, G., Schwerdtfeger, R., Baumgarten, E., Besserer, A., Scheffler, A., Serke, S., Zingsem, J., Siegert, W. Fractionated total body irradiation and high-dose VP-16 with purged autologous bone marrow rescue for children with high risk relapsed acute lymphoblastic leukemia. <i>Bone Marrow Transplantation</i> 12. 597-602, 1993	Anderes Studiendesign
289	Vogler, W. R. High-dose carboplatin in the treatment of hematologic malignancies. <i>Oncology</i> 50 Suppl 2. 42-46, 1993	Keine populations-spezifischen Ergebnisse
290	Suki, S., Kantarjian, H., Gandhi, V., Estey, E., O'Brien, S., Beran, M., Rios, M. B., Plunkett, W., Keating, M. Fludarabine and cytosine arabinoside in the treatment of refractory or relapsed acute lymphocytic leukemia. <i>Cancer</i> 72. 2155-2160, 1993	Keine populations-spezifischen Ergebnisse
291	Bernstein, M. L., Whitehead, V. M., Devine, S., Grier, H., Kung, F., Krischer, J., Dreyer, Z., Bell, B., Land, V., Buchanan, G. R., Et al., Ifosfamide with mesna uroprotection and etoposide in recurrent, refractory acute leukemia in childhood. A Pediatric Oncology Group Study. <i>Cancer</i> 72. 1790-1794, 1993	Keine relevanten Ergebnisse
292	Ettinger, L. J., Krailo, M. D., Gaynon, P. S., Hammond, G. D. A phase I study of carboplatin in children with acute leukemia in bone marrow relapse. A report from the Childrens Cancer Group. <i>Cancer</i> 72. 917-922, 1993	Keine relevanten Ergebnisse
293	De Witte, T., Vreugdenhil, G., Schattenberg, A. Prolonged administration of recombinant granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) after T-cell-depleted allogeneic bone marrow transplantation. <i>Transplantation Proceedings</i> 25. 57-60, 1993	Keine populations-spezifischen Ergebnisse
294	Mrsic, M., Nemet, D., Labar, B., Bogdanic, V., Radman, I., Zupancic-Salek, S., Kovacevic-Metelko, J., Aurer, I., Maravic, N. Chemotherapy versus allogeneic bone marrow transplantation in adults with acute lymphoblastic leukemia. <i>Transplantation Proceedings</i> 25. 1268-1270, 1993	Keine populations-spezifischen Ergebnisse
295	Stryckmans, P., De Witte, T., Marie, J. P., Fillet, G., Peetermans, M., Bury, J., Muus, P., Andrien, J. M., Hayat, M., Jaksic, B., Et al., Therapy of adult ALL: overview of 2 successive EORTC studies: (ALL-2 & ALL-3). The EORTC Leukemia Cooperative Study Group. <i>Leukemia</i> 6 Suppl 2. 199-203, 1992	Anderer Publikationstyp

296	Buckner, C. D., Doney, K., Sanders, J., Petersen, F., Appelbaum, F. Marrow transplantation for patients with acute lymphoblastic leukemia: the Seattle experience. <i>Leukemia</i> 6 Suppl 2. 193-195, 1992	Anderer Publikationstyp
297	Schaison, G., Sommelet, D., Bancillon, A., Perel, Y., Leblanc, T., Bergeron, C., Lejars, O., Baruchel, A., Lepage, E., Leverger, G. Treatment of acute lymphoblastic leukemia French protocol Fralle 83-87. <i>Leukemia</i> 6 Suppl 2. 148-152, 1992	Anderer Publikationstyp
298	Barrett, A. J. Allogeneic bone marrow transplantation for acute lymphoblastic leukaemia. <i>Leukemia</i> 6 Suppl 2. 139-143, 1992	Anderer Publikationstyp
299	Buchanan, G. R., Boyett, J. M., Pollock, B. H., Smith, S. D., Yanofsky, R. A., Ghim, T., Wharam, M. D., Crist, W. M., Vietti, T. J., Johnson, W., Et al., Improved treatment results in boys with overt testicular relapse during or shortly after initial therapy for acute lymphoblastic leukemia. A Pediatric Oncology group study. <i>Cancer</i> 68. 48-55, 1991	Anderes Studiendesign
300	Hoelzer, D. High-dose chemotherapy in adult acute lymphoblastic leukemia. <i>Seminars in Hematology</i> 28. 84-89, 1991	Anderer Publikationstyp
301	O'Brien, S., Benvenuto, J. A., Estey, E., Beran, M., Felder, T. B., Keating, M. Phase I clinical investigation of benzisoquinolinedione (amonafide) in adults with refractory or relapsed acute leukemia. <i>Cancer Research</i> 51. 935-938, 1991	Keine populations-spezifischen Ergebnisse
302	Cahn, J. Y., Bordigoni, P., Souillet, G., Pico, J. L., Plouvier, E., Reiffers, J., Benz-Lemoine, E., Bergerat, J. P., Lutz, P., Colombat, P., Et al., The TAM regimen prior to allogeneic and autologous bone marrow transplantation for high-risk acute lymphoblastic leukemias: a cooperative study of 62 patients. <i>Bone Marrow Transplantation</i> 7. 1-4, 1991	Keine populations-spezifischen Ergebnisse
303	Belasco, J. B., Rate, W., Mancini, A., Paolucci, G., Frezza, G., Rosito, P., Vecchi, V., D'Angio, G. J. Intermittent low-dose central nervous system radiation for high-risk pediatric leukemia patients: preliminary results. <i>Medical and Pediatric Oncology</i> 19. 106-109, 1991	Keine relevanten Ergebnisse
304	Pappo, A., Dubowy, R., Ravindranath, Y., Alvarado, C., Rao, S., Whitehead, V. M., Vega, R., Kamen, B., Vietti, T. Phase II trial of trimetrexate in the treatment of recurrent childhood acute lymphoblastic leukemia: a Pediatric Oncology Group study. <i>Journal of the National Cancer Institute</i> 82. 1641-1642, 1990	Keine relevanten Ergebnisse
305	Janka-Schaub, G. E., Goebel, U., Graubner, U., Haas, R. J., Juergens, H., Spaar, H. J., Winkler, K. Improved prognosis for childhood acute lymphocytic leukemia with very high white blood cell count (greater than 100/nl) with rotation of non-cross-resistant drug combinations. <i>Haematology and Blood Transfusion</i> 33. 489-493, 1990	Anderer Indikation
306	Schaison, G., Olive, D., Leverger, G., Vannier, J. P., De Lumley, L., Bancillon, A., Cornu, G. Treatment of acute lymphoblastic leukemia: protocol Fralle 83-85. <i>Haematology and Blood Transfusion</i> 33. 467-472, 1990	Anderer Indikation

307	Stryckmans, P., Suci, S. Prognostic factors and fate after therapy of relapsed and/or refractory adult ALL patients. Bone Marrow Transplantation 4 Suppl 1. 92-94, 1989	Anderer Publikationstyp
308	Janka-Schaub, G. E., Winkler, K., Gobel, U., Graubner, U., Gutjahr, P., Haas, R. J., Jurgens, H., Spaar, J. Rapidly rotating combination chemotherapy in childhood acute lymphoblastic leukemia: preliminary results of a randomized comparison with conventional treatment. Leukemia 2. 73s-78s, 1988	Anderer Indikation
309	Tutschka, P. J., Copelan, E. A., Klein, J. P. Bone marrow transplantation for leukemia following a new busulfan and cyclophosphamide regimen. Blood 70. 1382-1388, 1987	Keine relevanten Ergebnisse
310	Mandelli, F., Testi, A. M., Aloe Spiriti, M. A., Giona, F., Meloni, G., Moleti, M. L., Amadori, S., Pacciarini, M. A. Evaluation of a polychemotherapeutic regimen including Idarubicin (4-demethoxydaunorubicin) in relapsed acute lymphocytic leukemia. Haematologica 71. 34-38, 1986	Keine relevanten Ergebnisse
311	Paciucci, P. A., Cuttner, J., Holland, J. F. Mitoxantrone as a single agent and in combination chemotherapy in patients with refractory acute leukemia. Seminar in Oncology 11. 36-40, 1984	Keine relevanten Ergebnisse
312	[No authors listed]. Duration of chemotherapy in childhood acute lymphoblastic leukaemia. The Medical Research Council's Working Party on Leukaemia in Childhood. Medical and Pediatric Oncology 10. 511-520, 1982	Anderes Studiendesign
313	Kimball, J. C., Herson, J., Sullivan, M. P. Favorable response to maintenance therapy of second or subsequent remissions in childhood acute lymphocytic leukemia. Cancer 46. 1093-1097, 1980	Anderes Studiendesign
314	Legha, S. S., Keating, M. J., Zander, A. R., McCredie, K. B., Bodey, G. P., Freireich, E. J. 4'-(9-Acridinylamino) methanesulfon-m-anisidide (AMSA): a new drug effective in the treatment of adult acute leukemia. Annals of Internal Medicine 93. 17-21, 1980	Keine relevanten Ergebnisse
315	Ertel, I. J., Nesbit, M. E., Hammond, D., Weiner, J., Sather, H. Effective dose of L-asparaginase for induction of remission in previously treated children with acute lymphocytic leukemia: a report from Childrens Cancer Study Group. Cancer Research 39. 3893-3896, 1979	Keine populations-spezifischen Ergebnisse
316	[No authors listed]. A cooperative study on the therapy of acute lymphoblastic leukemia. Results of the Italian Association against Leukemia. Haematologica 64. 119-147, 1979	Anderer Indikation
317	Rodriguez, V., McCredie, K. B., Keating, M. J., Valdivieso, M., Bodey, G. P., Freireich, E. J. Isophosphamide therapy for hematologic malignancies in patients refractory to prior treatment. Cancer Treatment Reports 62. 493-497, 1978	Keine populations-spezifischen Ergebnisse
318	Ogawa, M, Masaoka, T, Yamada, K, Kimura, K. Early phase II study of Idarubicin, a new anthracycline anticancer drug, in acute leukemia.	Anderer Sprache

	Idarubicin Study Group. Gan to kagaku ryoho. Cancer & Chemotherapy 20. 897-906, 1993	
319	Topp, M. S., Zimmerman, Z., Cannell, P., Dombret, H., Maertens, J., Stein, A., Franklin, J., Tran, Q., Cong, Z., Schuh, A. C. Health-related quality of life in adults with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia treated with blinatumomab. Blood 131. 2906-2914, 2018	Keine populations-spezifischen Ergebnisse
320	Okada, M., Tasaka, T., Ikegame, K., Aotsuka, N., Kobayashi, T., Najima, Y., Matsuhashi, Y., Wada, H., Tokunaga, H., Masuda, S., Utsu, Y., Yoshihara, S., Kaida, K., Daimon, T., Ogawa, H. A prospective multicenter phase II study of intrabone marrow transplantation of unwashed cord blood using reduced-intensity conditioning. European Journal of Haematology 100. 335-343, 2018	Keine relevanten Ergebnisse
321	Zwaan, CM, Kowalczyk, et al. Safety and efficacy of nelarabine in children and young adults with relapsed or refractory T-lineage acute lymphoblastic leukaemia or T-lineage lymphoblastic lymphoma: results of a phase 4 study. British Journal of Haematology 179. 284-293, 2017	Andere Population
322	Gardner, RA, Finney, et al. Intent-to-treat leukemia remission by CD19 CAR T cells of defined formulation and dose in children and young adults. Blood 129. 3322-3331, 2017	Andere Intervention
323	Koh, KN, Im, et al. Outcome of Reinduction Chemotherapy with a Modified Dose of Idarubicin for Children with Marrow-Relapsed Acute Lymphoblastic Leukemia: Results of the Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia (CALL)-0603 Study. Journal of Korean medical science 32. 642-649, 2017	Anderes Studiendesign
324	Bertaina, A, Vinti, et al. The combination of bortezomib with chemotherapy to treat relapsed/refractory acute lymphoblastic leukaemia of childhood. British Journal of Haematology 176. 629-636, 2017	Anderes Studiendesign
325	Bader, P, Kreyenberg, et al. Monitoring of minimal residual disease after allogeneic stem-cell transplantation in relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia allows for the identification of impending relapse: Results of the all-bfm-sct 2003 trial. Journal of Clinical Oncology 33. 1275-1284, 2015	Andere Population
326	Sutton, R, Shaw, et al. Persistent MRD before and after allogeneic BMT predicts relapse in children with acute lymphoblastic leukaemia. British Journal of Haematology 168. 395-404, 2015	Andere Population
327	Eckert, C, Von Stackelberg, et al. Minimal residual disease after induction is the strongest predictor of prognosis in intermediate risk relapsed acute lymphoblastic leukaemia-Long-term results of trial ALL-REZ BFM P95/96. European Journal of Cancer . 1346-1355, 2013	Beobachtungsdauer bzw. -zeitpunkt unklar bzw. ungeeignet
328	Messinger, YH, Gaynon, et al. Bortezomib with chemotherapy is highly active in advanced B-precursor acute lymphoblastic leukemia:	Beobachtungsdauer bzw. -zeitpunkt

	Therapeutic Advances in Childhood Leukemia & Lymphoma (TACL) Study. Blood 120. 285-290, 2012	unklar bzw. ungeeignet
329	Kurtzberg, J, Asselin, et al. Polyethylene glycol-conjugated L-asparaginase versus native L-asparaginase in combination with standard agents for children with acute lymphoblastic leukemia in second bone marrow relapse: A children's Oncology Group Study (POG 8866). Journal of Pediatric Hematology/Oncology 33. 610-616, 2011	Beobachtungsdauer bzw. -zeitpunkt unklar bzw. ungeeignet
330	Van den Berg, H, de Groot-Kruseman, et al. Outcome after first relapse in children with acute lymphoblastic leukemia: A report based on the Dutch Childhood Oncology Group (DCOG) relapse all 98 protocol. Pediatric Blood and Cancer 57. 210-216, 2011	Andere Population
331	Parker, C, Waters, et al. Effect of mitoxantrone on outcome of children with first relapse of acute lymphoblastic leukaemia (ALL R3): An open-label randomised trial. The Lancet 376. 2009-2017, 2010	Anderes Studiendesign
332	Tallen, G, Ratei, et al. Long-term outcome in children with relapsed acute lymphoblastic leukemia after time-point and site-of-relapse stratification and intensified short-course multidrug chemotherapy: Results of trial ALL-REZ BFM 90. Journal of Clinical Oncology 28. 2339-2347, 2010	Anderes Studiendesign
333	Suzuki, N, Yumura-Yagi, et al. Outcome of childhood acute lymphoblastic leukemia with induction failure treated by the Japan Association of Childhood Leukemia Study (JACLS) ALL F-protocol. Pediatric Blood and Cancer 54. 71-78, 2010	Andere Population
334	Hijiya, N, Gaynon, et al. A multi-center phase I study of clofarabine, etoposide and cyclophosphamide in combination in pediatric patients with refractory or relapsed acute leukemia. Leukemia official journal of the Leukemia Society of America, Leukemia Research Fund, U.K. 2009. 23:2259-2264	Andere Population
335	Bader, P, Kreyenberg, et al. 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. 377-384, 2009	Beobachtungsdauer bzw. -zeitpunkt unklar bzw. ungeeignet
336	Domenech, C, Mercier, et al. First isolated extramedullary relapse in children with B-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia: Results of the Coopral-97 study. European Journal of Cancer 44. 2461-2469, 2008	Anderes Studiendesign
337	Hijiya, N, Stewart, et al. Phase II study of topotecan in combination with dexamethasone, asparaginase, and vincristine in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia in first relapse. Cancer 112. 1983-1991, 2008	Beobachtungsdauer bzw. -zeitpunkt unklar bzw. ungeeignet
338	Von Stackelberg, A, Hartmann, et al. High-dose compared with intermediate-dose methotrexate in children with a first relapse of acute lymphoblastic leukemia. Blood 111. 2573-2580, 2008	Anderes Studiendesign

339	Gaynon, PS, Harris, et al. Bone marrow transplantation versus prolonged intensive chemotherapy for children with acute lymphoblastic leukemia and an initial bone marrow relapse within 12 months of the completion of primary therapy: Children's oncology group study CCG-1941. <i>Journal of Clinical Oncology</i> 24. 3150-3156, 2006	Anderes Studiendesign
340	Cole, PD, Drachtman, et al. Phase II trial of oral aminopterin for adults and children with refractory acute leukemia. <i>Clinical Cancer Research</i> 11. 8089-8096, 2015	Andere Population
341	Hijiya, N, Gajjar, et al. Low-dose oral etoposide-based induction regimen for children with acute lymphoblastic leukemia in first bone marrow relapse. <i>Leukemia</i> 18. 1581-1586, 2004	Andere Population
342	Bunin, N, Aplenc, et al. Randomized trial of busulfan vs total body irradiation containing conditioning regimens for children with acute lymphoblastic leukemia: A pediatric blood and marrow transplant consortium study. <i>Bone Marrow Transplantation</i> . 2003. 32:543-548	Beobachtungsdauer bzw. -zeitpunkt unklar bzw. ungeeignet
343	Testi, AM, Del Giudice, et al. A single high dose of idarubicin combined with high-dose ARA-C for treatment of first relapse in childhood 'high-risk' acute lymphoblastic leukaemia: A study of the AIEOP group. <i>British Journal of Haematology</i> 118. 741-747, 2002	Beobachtungsdauer bzw. -zeitpunkt unklar bzw. ungeeignet
344	Harrison, G, Richards, et al. Comparison of allogeneic transplant versus chemotherapy for relapsed childhood acute lymphoblastic leukaemia in the MRC UKALL R1 trial. <i>Annals of Oncology</i> 11. 999-1006, 2000	Anderes Studiendesign
345	Abshire, TC, Pollock, et al. Weekly polyethylene glycol conjugated L-asparaginase compared with biweekly dosing produces superior induction remission rates in childhood relapsed acute lymphoblastic leukemia: A pediatric oncology group study. <i>Blood</i> 96. 1709-1715, 2000	Beobachtungsdauer bzw. -zeitpunkt unklar bzw. ungeeignet
346	Lawson, SE, Harrison, et al. The UK experience in treating relapsed childhood acute lymphoblastic leukaemia: A report on the Medical Research Council UKALLR1 study. <i>British Journal of Haematology</i> 108. 531-543, 2000	Beobachtungsdauer bzw. -zeitpunkt unklar bzw. ungeeignet
347	Torres, A, Alvarez, et al. Allogeneic bone marrow transplantation vs chemotherapy for the treatment of childhood acute lymphoblastic leukaemia in second complete remission (revisited 10 years on). <i>Bone Marrow Transplantation</i> 23. 1257-1260, 1999	Beobachtungsdauer bzw. -zeitpunkt unklar bzw. ungeeignet
348	Wheeler, K, Richards, et al. Comparison of bone marrow transplant and chemotherapy for relapsed childhood acute lymphoblastic leukaemia: The MRC UKALL X experience. <i>British Journal of Haematology</i> 101. 94-103, 1998	Beobachtungsdauer bzw. -zeitpunkt unklar bzw. ungeeignet
349	Giona, F, Testi, et al. ALL R-87 protocol in the treatment of children with acute lymphoblastic leukaemia in early bone marrow relapse. <i>British Journal of Haematology</i> 99. 671-677, 1997	Beobachtungsdauer bzw. -zeitpunkt

		unklar bzw. ungeeignet
350	Testi, AM, Moleti, et al. A single high dose of idarubicin combined with high-dose ARA-C (MSKCC all-3 protocol) in adult and pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia. Experience at the University 'La Sapienza' of Rome. <i>Haematologica</i> 82. 664-667, 1997	Beobachtungsdauer bzw. -zeitpunkt unklar bzw. ungeeignet
351	Feig, SA, Harris, et al. Bone marrow transplantation versus chemotherapy for maintenance of second remission of childhood acute lymphoblastic leukemia: A study of the children's cancer group (CCG-1884). <i>Medical and Pediatric Oncology</i> 29. 534-540, 1997	Beobachtungsdauer bzw. -zeitpunkt unklar bzw. ungeeignet
352	Bernstein, ML, Abshire, et al. Idarubicin and cytosine arabinoside reinduction therapy for children with multiple recurrent or refractory acute lymphoblastic leukemia: A Pediatric Oncology Group study. <i>Journal of Pediatric Hematology/Oncology</i> 19. 68-72, 1997	Beobachtungsdauer bzw. -zeitpunkt unklar bzw. ungeeignet
353	Feig, SA, Ames, et al. Comparison of idarubicin to daunomycin in a randomized multidrug treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia at first bone marrow relapse: A report from the Children's Cancer Group. <i>Medical and Pediatric Oncology</i> 27. 505-514, 1996	Beobachtungsdauer bzw. -zeitpunkt unklar bzw. ungeeignet
354	Bührer, C, Hartmann, et al. Peripheral blast counts at diagnosis of late isolated bone marrow relapse of childhood acute lymphoblastic leukemia predict response to salvage chemotherapy and outcome. <i>Journal of Clinical Oncology</i> 14. 2812-2817, 1996	Beobachtungsdauer bzw. -zeitpunkt unklar bzw. ungeeignet
355	Solary, E, Witz, et al. Combination of quinine as a potential reversing agent with mitoxantrone and cytarabine for the treatment of acute leukemias: A randomized multicenter study. <i>Blood</i> 88. 1198-1205, 1996	Beobachtungsdauer bzw. -zeitpunkt unklar bzw. ungeeignet
356	Rivera, GK, Hudson, et al. Effectiveness of intensified rotational combination chemotherapy for late hematologic relapse of childhood acute lymphoblastic leukemia. <i>Blood</i> 88. 831-837, 1996	Beobachtungsdauer bzw. -zeitpunkt unklar bzw. ungeeignet
357	Crooks, GM, Sato, et al. Ifosfamide and etoposide in recurrent childhood acute lymphoblastic leukemia. <i>Journal of Pediatric Hematology/Oncology</i> 17. 34-38, 1995	Beobachtungsdauer bzw. -zeitpunkt unklar bzw. ungeeignet
358	Ribeiro, RC, Rivera, et al. An intensive re-treatment protocol for children with an isolated CNS relapse of acute lymphoblastic leukemia. <i>Journal of Clinical Oncology</i> 13.333-338, 1995	Beobachtungsdauer bzw. -zeitpunkt unklar bzw. ungeeignet
359	Schrapppe, M, Reiter, et al. Concept of interim analysis of trial ALL-BFM 90 for the treatment of children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia: Significance of therapy response in peripheral blood and bone marrow. <i>Klinische Padiatrie</i> 206. 208-221, 1994	Beobachtungsdauer bzw. -zeitpunkt unklar bzw. ungeeignet

360	Giona, F, Testi, et al. Treatment of primary refractory and relapsed acute lymphoblastic leukaemia in children and adults: The GIMEMA/AIEOP experience. British Journal of Haematology 86. 55-61, 1994	Beobachtungsdauer bzw. -zeitpunkt unklar bzw. ungeeignet
361	Lauer, SJ, Ochs, et al. Recombinant alpha-2B interferon treatment for childhood T-lymphoblastic disease in relapse: A pediatric oncology group phase II study. Cancer 74. 197-202, 1994	Beobachtungsdauer bzw. -zeitpunkt unklar bzw. ungeeignet
362	Wolfrom, C, Hartmann, et al. Randomized comparison of 36-hour intermediate-dose versus 4-hour high- dose methotrexate infusions for remission induction in relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia. Journal of Clinical Oncology 11. 827-833, 1993	Beobachtungsdauer bzw. -zeitpunkt unklar bzw. ungeeignet
363	Winick, NJ, Smith, et al. Treatment of CNS relapse in children with acute lymphoblastic leukemia: A Pediatric Oncology Group study. Journal of Clinical Oncology 11. 271-278, 1993	Beobachtungsdauer bzw. -zeitpunkt unklar bzw. ungeeignet
364	Sadowitz, PD, Smith, et al. Treatment of late bone marrow relapse in children with acute lymphoblastic leukemia: A Pediatric Oncology Group study. Blood 81. 602-609, 1993	Beobachtungsdauer bzw. -zeitpunkt unklar bzw. ungeeignet
365	Miser, JS, Roloff, et al. Lack of significant activity of 2'-deoxycoformycin alone or in combination with adenine arabinoside in relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia: A randomized Phase II trial from the Childrens Cancer Study Group. American Journal of Clinical Oncology: Cancer Clinical Trials 15. 490-493, 1992	Beobachtungsdauer bzw. -zeitpunkt unklar bzw. ungeeignet
366	Adamson, PC, Zimm, et al. A phase II trial of continuous-infusion 6-mercaptopurine for childhood leukemia. Cancer Chemotherapy and Pharmacology 30. 155-157, 1992	Beobachtungsdauer bzw. -zeitpunkt unklar bzw. ungeeignet
367	Henze, G, Fengler, et al. Six-year experience with a comprehensive approach to the treatment of recurrent childhood acute lymphoblastic leukemia (ALL-REZ BFM 85). A relapse study of the BFM group. Blood 78. 1166-1172, 1991	Beobachtungsdauer bzw. -zeitpunkt unklar bzw. ungeeignet
368	Graham, ML, Estrada, et al. Phase II trial of mitoxantrone in acute lymphocytic leukemia of childhood. A Pediatric Oncology Group study. Investigational New Drugs 9. 263-267, 1991	Beobachtungsdauer bzw. -zeitpunkt unklar bzw. ungeeignet
369	Ochs, J, Rodman, et al. A phase II study of combined methotrexate and teniposide infusions prior to reinduction therapy in relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia: A Pediatric Oncology Group study. Journal of Clinical Oncology 9. 139-144, 1991	Beobachtungsdauer bzw. -zeitpunkt unklar bzw. ungeeignet

370	Ochs, J, Rivera, et al. Teniposide (VM-26) and continuous infusion cytosine arabinoside for initial induction failure in childhood acute lymphoblastic leukemia. <i>Cancer</i> 66. 1671-1677, 1990	Beobachtungsdauer bzw. -zeitpunkt unklar bzw. ungeeignet
371	Giona, F, Testi, et al. Idarubicin and high-dose cytarabine in the treatment of refractory and relapsed acute lymphoblastic leukemia. <i>Annals of Oncology</i> 1. 51-55, 1990	Beobachtungsdauer bzw. -zeitpunkt unklar bzw. ungeeignet
372	Henze, G, Fengler, et al. BFM group treatment results in relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia. <i>Haematology and blood transfusion</i> 33. 619-626, 1990	Beobachtungsdauer bzw. -zeitpunkt unklar bzw. ungeeignet
373	Pui, CH, Bowman, et al. Cyclic combination chemotherapy for acute lymphoblastic leukemia recurring after elective cessation of therapy. <i>Medical and Pediatric Oncology</i> 16. 21-26, 1988	Beobachtungsdauer bzw. -zeitpunkt unklar bzw. ungeeignet
374	Ortega, JA, Nesbit, et al. Long-term evaluation of a CNS prophylaxis trial-treatment comparisons and outcome after CNS relapse in childhood ALL: A report from the Childrens Cancer Study Group. <i>Journal of Clinical Oncology</i> 5. 1646-1654, 1987	Beobachtungsdauer bzw. -zeitpunkt unklar bzw. ungeeignet
375	Niemeyer, CM, Ritz, et al. Monoclonal-antibody-purged autologous bone marrow transplantation for relapsed non-T-cell acute lymphoblastic leukemia in childhood. <i>Haematology and blood transfusion</i> 31. 67-74, 1987	Beobachtungsdauer bzw. -zeitpunkt unklar bzw. ungeeignet
376	Fengler, R, Buchmann, et al. Aggressive combination chemotherapy of bone marrow relapse in childhood acute lymphoblastic leukemia containing aclacinomycin-A: a multicentric trial. <i>Haematology and blood transfusion</i> 30. 493-496, 1987	Beobachtungsdauer bzw. -zeitpunkt unklar bzw. ungeeignet
377	Rossi, MR, Masera, et al. Randomized multicentric Italian study on two treatment regimens for marrow relapse in childhood acute lymphoblastic leukemia. <i>Pediatric Hematology and Oncology</i> 3. 1-9, 1986	Beobachtungsdauer bzw. -zeitpunkt unklar bzw. ungeeignet
378	Henze, G, Fengler, et al. First results of a trial for treatment of relapsed childhood ALL. <i>Onkologie</i> 9. 92-95, 1986	Beobachtungsdauer bzw. -zeitpunkt unklar bzw. ungeeignet
379	Haas, RJ, Janka, et al. All 77-01 therapy study for treatment of acute lymphocytic leukemia in childhood. <i>Klinische Padiatrie</i> 193. 137-144, 1981	Beobachtungsdauer bzw. -zeitpunkt unklar bzw. ungeeignet
380	Rausen, AR, Glidewell, et al. Superiority of L-asparaginase combination chemotherapy in advanced acute lymphocytic leukemia of childhood. Randomized comparative trial of combination versus solo therapy. <i>Cancer Clinical Trials</i> 2. 137-144, 1979	Beobachtungsdauer bzw. -zeitpunkt unklar bzw. ungeeignet

381	Rivera, G, Murphy, et al. Recurrent childhood lymphocytic leukemia. Clinical and cytokinetic studies of cytosine arabinoside and methotrexate for maintenance of second hematologic remission. <i>Cancer</i> 42. 2521-2528, 1978	Beobachtungsdauer bzw. -zeitpunkt unklar bzw. ungeeignet
382	Place, AE, Pikman, et al. Phase I trial of the mTOR inhibitor everolimus in combination with multi-agent chemotherapy in relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia. <i>Pediatric Blood Cancere</i> 27062, 2018	Andere Intervention
383	Kelly, ME, Lu, et al. Treatment of relapsed precursor-B acute lymphoblastic leukemia with intensive chemotherapy: POG (Pediatric Oncology Group) study 9411 (SIMAL 9). <i>Journal of Pediatric Hematology/Oncology</i> 35. 509-513, 2013	Beobachtungsdauer bzw. -zeitpunkt unklar bzw. ungeeignet
384	Saarinen-Pihkala, UM, Parto, et al. RALLE pilot: response-guided therapy for marrow relapse in acute lymphoblastic leukemia in children. <i>Journal of Pediatric Hematology/Oncology</i> 34. 263-270, 2012	Anderes Studiendesign
385	Barredo, JC, Devidas, et al. Isolated CNS relapse of acute lymphoblastic leukemia treated with intensive systemic chemotherapy and delayed CNS radiation: a pediatric oncology group study. <i>Journal of Clinical Oncology</i> 24. 3142-3149, 2006	Anderes Studiendesign
386	Sandler, ES, Homans, et al. Hematopoietic stem cell transplantation after first marrow relapse of non-T, non-B acute lymphoblastic leukemia: a pediatric oncology group pilot feasibility study. <i>Journal of Pediatric Hematology/Oncology</i> 28. 210-215, 2006	Beobachtungsdauer bzw. -zeitpunkt unklar bzw. ungeeignet
387	Einsiedel, HG, von Stackelberg, et al. Long-term outcome in children with relapsed ALL by risk-stratified salvage therapy: results of trial acute lymphoblastic leukemia-relapse study of the Berlin-Frankfurt-Munster Group 87. <i>Journal of Clinical Oncology</i> 23. 7942-7950, 2005	Anderes Studiendesign
388	Leahey, AM, Bunin, et al. Novel multiagent chemotherapy for bone marrow relapse of pediatric acute lymphoblastic leukemia. <i>Medical and Pediatric Oncology</i> 34. 313-318, 2000	Anderes Studiendesign
389	Locatelli, F, Zecca, et al. Graft versus host disease prophylaxis with low-dose cyclosporine-A reduces the risk of relapse in children with acute leukemia given HLA-identical sibling bone marrow transplantation: results of a randomized trial. <i>Blood</i> 95. 1572-1579, 2000	Beobachtungsdauer bzw. -zeitpunkt unklar bzw. ungeeignet
390	Zecca, M, Pession, et al. Total body irradiation, thiotepa, and cyclophosphamide as a conditioning regimen for children with acute lymphoblastic leukemia in first or second remission undergoing bone marrow transplantation with HLA-identical siblings. <i>Journal of Clinical Oncology</i> 17. 1838-1846, 1999	Beobachtungsdauer bzw. -zeitpunkt unklar bzw. ungeeignet
391	Giona, F, Annino, et al. Treatment of adults with acute lymphoblastic leukaemia in first bone marrow relapse: results of the ALL R-87 protocol. <i>British Journal of Haematology</i> 97. 896-903, 1997	Beobachtungsdauer bzw. -zeitpunkt unklar bzw. ungeeignet

392	Sauerbrey, A, Zintl, et al. [Results and experiences with a modified BFM protocol for treatment of recurrences in children with acute lymphoblastic leukemia in East German areas]. Klinische Pädiatrie 205. 281-287, 1993	Beobachtungsdauer bzw. -zeitpunkt unklar bzw. ungeeignet
393	Vats, T, Buchanan, et al. A study of toxicity and comparative therapeutic efficacy of vindesine-prednisone vs. vincristine-prednisone in children with acute lymphoblastic leukemia in relapse. A Pediatric Oncology Group study. Investigational New Drugs 10. 231-234, 1992	Beobachtungsdauer bzw. -zeitpunkt unklar bzw. ungeeignet
394	Wofford, MM, Smith, et al. Treatment of occult or late overt testicular relapse in children with acute lymphoblastic leukemia: a Pediatric Oncology Group study. Journal of Clinical Oncology 10. 624-630, 1992	Beobachtungsdauer bzw. -zeitpunkt unklar bzw. ungeeignet
395	Ochs, J, Brecher, et al. Recombinant interferon alfa given before and in combination with standard chemotherapy in children with acute lymphoblastic leukemia in first marrow relapse: a Pediatric Oncology Group pilot study. Journal of Clinical Oncology 9. 777-782, 1991	Beobachtungsdauer bzw. -zeitpunkt unklar bzw. ungeeignet
396	Colleselli, P, Dini, et al. Autologous bone marrow transplantation for acute lymphoblastic leukemia: the high dose vincristine study of AIEOP BMT group. Bone Marrow Transplantation 7 Suppl 3. 28-30, 1991	Beobachtungsdauer bzw. -zeitpunkt unklar bzw. ungeeignet
397	Culbert, SJ, Shuster, et al. Remission induction and continuation therapy in children with their first relapse of acute lymphoid leukemia. A Pediatric Oncology Group study. Cancer 67. 37-42, 1991	Beobachtungsdauer bzw. -zeitpunkt unklar bzw. ungeeignet
398	Uderzo, C, Grazia Zurlo, et al. Treatment of isolated testicular relapse in childhood acute lymphoblastic leukemia: an Italian multicenter study. Associazione Italiana Ematologia ed Oncologia Pediatrica. Journal of Clinical Oncology 8. 672-677, 1990	Beobachtungsdauer bzw. -zeitpunkt unklar bzw. ungeeignet
399	Fengler, R, Hartmann, et al. Risk of CNS relapse after systemic relapse of childhood acute lymphoblastic leukemia. Haematology and Blood Transfusion 33. 511-515, 1990	Beobachtungsdauer bzw. -zeitpunkt unklar bzw. ungeeignet
400	Garay, G, Milone, et al. Vindesine, prednisone, and daunomycin in acute lymphoblastic leukemia in relapse. Cancer Chemotherapy and Pharmacology 10. 224-226, 1983	Beobachtungsdauer bzw. -zeitpunkt unklar bzw. ungeeignet
401	Henze, G, Langermann, et al. [Acute lymphoblastic leukemia therapy study BFM 79/81 in children and adolescents: intensified reinduction therapy for patients with different risk for relapse]. Klinische Pädiatrie 194. 195-203, 1982	Beobachtungsdauer bzw. -zeitpunkt unklar bzw. ungeeignet
402	Anderson, J, Krivit, et al. Comparison of the therapeutic response of patients with childhood acute lymphoblastic leukemia in relapse to vindesine versus vincristine in combination with prednisone and L-	Beobachtungsdauer bzw. -zeitpunkt

	asparaginase: a phase III trial. Cancer Treatment Reports 65. 1015-1019, 1981	unklar bzw. ungeeignet
403	Henze, G, Langermann, et al. [The BFM 76/79 acute lymphoblastic leukemia therapy study (author's transl)]. Klinische Pädiatrie 193. 145-154, 1981	Beobachtungsdauer bzw. -zeitpunkt unklar bzw. ungeeignet
404	Aur, RJ, Simone, et al. Childhood acute lymphocytic leukemia: study VIII. Cancer 42. 2123-2134, 1978	Beobachtungsdauer bzw. -zeitpunkt unklar bzw. ungeeignet
405	Kung, FH, Nythan, et al. Vincristine, prednisone and L-asparaginase in the induction of remission in children with acute lymphoblastic leukemia following relapse. Cancer 41. 428-434, 1978	Beobachtungsdauer bzw. -zeitpunkt unklar bzw. ungeeignet
406	Raetz, Ea, Borowitz, et al. Reinduction platform for children with first marrow relapse of acute lymphoblastic Leukemia: a Children's Oncology Group Study. Journal of Clinical Oncology 26. 3971-3978, 2008	Anderes Studiendesign
407	Kaspers, GJL, Niewerth, et al. An effective modestly intensive re-induction regimen with bortezomib in relapsed or refractory paediatric acute lymphoblastic leukaemia. British Journal of Haematology 181. 523–527, 2018	Anderer Population
408	Sellar, RS, Rowntree, et al. Relapse in teenage and young adult patients treated on a paediatric minimal residual disease stratified ALL treatment protocol is associated with a poor outcome: Results from UKALL2003. British Journal of Haematology 181. 515–522, 2018	Anderer Population
409	Cooper, TM, Razzouk, et al. Phase I/II trial of clofarabine and cytarabine in children with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia (AAML0523): A report from the Children's Oncology Group. Pediatric Blood and Cancer 60. 1141-1147, 2013	Anderer Population

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

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien 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

Thema:

Tisagenlecleucel: Randomisierte kontrollierte Studien bei der pädiatrischen B-Zell-ALL (ClinicalTrials.gov)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
01	NCT03568461; Efficacy and Safety of Tisagenlecleucel in Adult Patients With Refractory or Relapsed Follicular Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03568461	Anderer Population
02	NCT03544021; CART-19 FOR Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03544021	Anderer Studientyp
03	NCT03455972; Study of T Cells Targeting CD19/BCMA (CART-19/BCMA) for High Risk Multiple Myeloma Followed With Auto-HSCT; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03455972	Anderer Studientyp
04	NCT03391739; CART-19 Cells For R/R B-ALL; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03391739	Anderer Studientyp
05	NCT03391726; CART-19 Cells for R/R B-cell Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03391726	Anderer Studientyp
06	NCT03123939; Expanded Treatment Protocol in Acute Lymphoblastic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03123939	Anderer Studientyp
07	NCT03101709; The Safety and Efficacy of CART-19 Cells in Relapse and Refractory Patients With CD19+ B-cell Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03101709	Anderer Studientyp
08	NCT03027739; CART-19 Cells For MRD Positive CD19+ ALL; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03027739	Anderer Studientyp
09	NCT03144583; Pilot Study on the Infusion of ARI-0001 Cells in Patients With CD19+ Leukemia or Lymphoma Refractory to Therapy; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03144583	Anderer Studientyp
10	NCT03497819; Autologous CARTmeso/19 Against Pancreatic Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03497819	Anderer Studientyp

11	NCT03570892; Tisagenlecleucel in Adult Patients With Aggressive B-cell Non-Hodgkin Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03570892	Anderer Population
12	NCT02935543; CART19 in Patient With ALL; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02935543	Anderer Studientyp
13	NCT02924753; The Safety and Efficacy of CART-19 Cells in B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia (B-ALL); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02924753	Anderer Studientyp
14	NCT02906371; Study of the Tocilizumab Optimization Timing for CART19 Associated Cytokine Release Syndrome; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02906371	Anderer Studientyp
15	NCT02810223; Efficacy of CART-19 Cell Therapy in B Cell Acute Lymphoblastic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02810223	Anderer Studientyp
16	NCT02799550; Allogeneic CART-19 for Elderly Relapsed/Refractory CD19+ ALL; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02799550	Anderer Studientyp
17	NCT02794246; CART-19 Post-ASCT for Multiple Myeloma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02794246	Anderer Studientyp
18	NCT03118180; CD19 Targeted Chimeric Antigen Receptor T Cells for B Cell Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03118180	Anderer Studientyp
19	NCT02640209; Pilot Trial Of Autologous T Cells Engineered To Express Anti-CD19 Chimeric Antigen Receptor (CART19) In Combination With Ibrutinib In Patients With Relapsed Or Refractory CD19+ Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Or Small Lymphocytic Lymphoma (SLL); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02640209	Anderer Studientyp
20	NCT02624258; Pilot Study of Non-Viral, RNA-Redirected Autologous T Cells in Patients With Refractory or Relapsed Hodgkin Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02624258	Anderer Studientyp
21	NCT02445248; Study of Efficacy and Safety of CTL019 in Adult DLBCL Patients; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02445248	Anderer Studientyp
22	NCT02476734; FDG-PET/CT Imaging as Early Predictor of DP; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02476734	Anderer Studientyp
23	NCT02435849; Determine Efficacy and Safety of CTL019 in Pediatric Patients With Relapsed and Refractory B-cell ALL; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02435849	Anderer Studientyp
24	NCT02228096; Study of Efficacy and Safety of CTL019 in Pediatric ALL Patients; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02228096	Anderer Studientyp
25	NCT02167360; Study of Efficacy and Safety of CTL019 in Adult ALL Patients; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02167360	Anderer Studientyp
26	NCT02135406; CART-19 for Multiple Myeloma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02135406	Anderer Studientyp

27	NCT02030834; Phase IIa Study of Redirected Autologous T Cells Engineered to Contain Anti-CD19 Attached to TCRz and 4-Signaling Domains in Patients With Chemotherapy Relapsed or Refractory CD19+ Lymphomas; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02030834	Anderer Population
28	NCT02030847; Study of Redirected Autologous T Cells Engineered to Contain Anti-CD19 Attached to TCR and 4-1BB Signaling Domains in Patients With Chemotherapy Resistant or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02030847	Anderer Studientyp
29	NCT01864889; Treatment of Relapsed and/or Chemotherapy Refractory B-cell Malignancy by CART19; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01864889	Anderer Studientyp
30	NCT01747486; CD19 Redirected Autologous T Cells; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01747486	Anderer Population
31	NCT01626495; Phase I/IIA Study of CART19 Cells for Patients With Chemotherapy Resistant or Refractory CD19+ Leukemia and Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01626495	Anderer Studientyp
32	NCT01551043; Allo CART-19 Protocol; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01551043	Anderer Studientyp
33	NCT02081937; CART-19 Immunotherapy in Mantle Cell Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02081937	Anderer Studientyp
34	NCT01029366; CART19 to Treat B-Cell Leukemia or Lymphoma That Are Resistant or Refractory to Chemotherapy; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01029366	Anderer Studientyp
35	NCT02465983; Pilot Study of Autologous T-cells in Patients With Metastatic Pancreatic Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02465983	Anderer Studientyp
36	NCT02277522; CD19 Redirected Autologous T Cells for Hodgkin Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02277522	Anderer Studientyp
37	NCT02968472; A Phase I Trial of 4SCAR19 Cells in the Treatment of Relapsed and Refractory B Cell Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02968472	Anderer Studientyp
38	NCT02650999; Phase I/II Study of Pembrolizumab in Patients Failing to Respond to or Relapsing After Anti-CD19 Chimeric Antigen Receptor Modified T Cell Therapy for Relapsed or Refractory CD19+ Lymphomas; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02650999	Anderer Studientyp
39	NCT02445222; CD19 CART Long Term Follow Up (LTFU) Study; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02445222	Anderer Studientyp
40	NCT02813837; Chimeric Antigen Receptor T Cells (CART) Therapy in Refractory/Relapsed B Cell Hematologic Malignancies; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02813837	Anderer Studientyp
41	NCT02374333; Pilot Study of Redirected Autologous T Cells Engineered to Contain Humanized Anti-CD19 in Patients With	Anderer Studientyp

	Relapsed or Refractory CD19+ Leukemia and Lymphoma Previously Treated With Cell Therapy; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02374333	
42	NCT03050190; A Phase I/II Multiple Center Trial of 4SCAR19 Cells in the Treatment of Relapsed and Refractory B Cell Malignancies; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03050190	Anderer Studientyp

Thema:

Tisagenlecleucel: Randomisierte kontrollierte Studien bei der pädiatrischen B-Zell-ALL (ICTRP)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
01	ChiCTR-OPN-17013507; A single-center, single-arm, open-label, dose escalation study to evaluate the safety & preliminary anti-tumor activity of CD19 single-chain antibody chimeric antigen receptor T cells (CAR-T-19) for the treatment of patients with relapsed / refractory B-cell leukemia / lymphoma; http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-OPN-17013507	Anderer Studientyp
02	NCT03497819; Autologous CARTmeso/19 Against Pancreatic Cancer; http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03497819	Anderer Studientyp
03	EUCTR2017-002848-32-DE; A phase I/II safety, dose finding and feasibility trial of MB-CART19.1 in patients with relapsed or refractory CD19 positive B cell malignancies; http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-002848-32-DE	Anderer Studientyp
04	EUCTR2015-003736-13-Outside-EU/EEA; A Phase II, single arm, multicenter trial to determine the efficacy and safety of CTL019 in pediatric patients with relapsed and refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia; http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003736-13-Outside-EU/EEA	Anderer Studientyp
05	NCT03321123; MB-CART19.1 in Patients With R/R ALL; http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03321123	Anderer Studientyp
06	NCT03144583; Pilot Study on the Infusion of ARI-0001 Cells in Patients With CD19+ Leukemia or Lymphoma Refractory to Therapy; http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03144583	Anderer Studientyp

07	NCT03118180; CD19 Targeted Chimeric Antigen Receptor T Cells for B Cell Lymphoma; http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03118180	Anderer Studientyp
08	EUCTR2016-002972-29-ES; Pilot study on the infusion of ARI-0001 cells in patients with CD19+ leukemia or lymphoma refractory to therapy; http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002972-29-ES	Anderer Studientyp
09	EUCTR2016-001991-31-AT; A clinical study to provide the opportunity to be treated with CTL019, an investigational gene therapy, for children and adolescent patients with a recurrent form of B-cell acute lymphoblastic leukaemia after the closure of the Novartis single-arm phase II pivotal registration trial (Study CCTL019B2202) and to collect additional safety information; http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-001991-31-AT	Anderer Studientyp
10	NCT02935543; CART19 in Patient With ALL; http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02935543	Anderer Studientyp
11	NCT02906371; Study of the Tocilizumab Optimization Timing for CART19 Associated Cytokine Release Syndrome; http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02906371	Anderer Studientyp
12	ChiCTR-ORN-16008948; Therapeutic efficacy comparison of CART19 and chemotherapy in relapsed/refractory acute lymphocytic leukemia; http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-ORN-16008948	Anderer Studientyp
13	NCT02810223; Efficacy of CART-19 Cell Therapy in B Cell Acute Lymphoblastic Leukemia; http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02810223	Anderer Studientyp
14	NCT02640209; Pilot Trial Of Autologous T Cells Engineered To Express Anti-CD19 Chimeric Antigen Receptor (CART19) In Combination With Ibrutinib In Patients With Relapsed Or Refractory CD19+ Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Or Small Lymphocytic Lymphoma (SLL); http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02640209	Anderer Studientyp
15	NCT02624258; Pilot Study of Non-Viral, RNA-Redirected Autologous T Cells in Patients With Refractory or Relapsed Hodgkin Lymphoma; http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02624258	Anderer Studientyp
16	NCT02445248; Study of Efficacy and Safety of CTL019 in Adult DLBCL Patients; http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02445248	Anderer Studientyp

17	NCT02435849; Determine Efficacy and Safety of CTL019 in Pediatric Patients With Relapsed and Refractory B-cell ALL; http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02435849	Anderer Studientyp
18	NCT02228096; Study of Efficacy and Safety of CTL019 in Pediatric ALL Patients; http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02228096	Anderer Studientyp
19	NCT02167360; Study of Efficacy and Safety of CTL019 in Adult ALL Patients; http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02167360	Anderer Studientyp
20	NCT01864889; Treatment of Relapsed and/or Chemotherapy Refractory B-cell Malignancy by CART19; http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01864889	Anderer Studientyp
21	NCT01626495; Phase I/IIA Study of CART19 Cells for Patients With Chemotherapy Resistant or Refractory CD19+ Leukemia and Lymphoma; http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01626495	Anderer Studientyp
22	NCT01029366; CART19 to Treat B-Cell Leukemia or Lymphoma That Are Resistant or Refractory to Chemotherapy; http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01029366	Anderer Studientyp

Thema:

Tisagenlecleucel: Randomisierte kontrollierte Studien bei der pädiatrischen B-Zell-ALL (EU Clinical Trials Register)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
01	2015-003736-13; A Phase II, single arm, multicenter trial to determine the efficacy and safety of CTL019 in pediatric patients with relapsed and refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003736-13	Anderer Studientyp
02	2013-003205-25; A Phase II, single arm, multicenter trial to determine the efficacy and safety of CTL019 in pediatric patients with relapsed and refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003205-25	Anderer Studientyp
03	2016-001991-31; Phase IIIb study for relapsed/refractory pediatric/young adult acute lymphoblastic leukemia patients to be treated with CTL019; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001991-31	Anderer Studientyp

04	2014-003060-20; A phase II, single arm, multicenter trial to determine the efficacy and safety of CTL019 in adult patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL); https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003060-20	Anderer Studientyp
05	2017-002849-30; A Phase I/IIA Study of Redirected Autologous T Cells Engineered to Contain Anti-CD19 Attached to TCRzeta and 4-1BB Signaling Domains in Patients With Chemotherapy Resistant Or Refractory CD19+ Leukemia and Lymphoma; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002849-30	Anderer Studientyp
06	2014-001673-14; Long Term Follow-Up of Patients Exposed to Lentiviral-Based CD19 directed CAR T-Cell Therapy; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001673-14	Anderer Studientyp

Thema:

Tisagenlecleucel: Randomisierte kontrollierte Studien bei der pädiatrischen B-Zell-ALL (PharmNet.Bund)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
01	2016-001991-31; Phase IIIb study for relapsed/refractory pediatric/young adult acute lymphoblastic leukemia patients to be treated with CTL019	Anderer Studientyp
02	2013-003205-25; A Phase II, single arm, multicenter trial to determine the efficacy and safety of CTL019 in pediatric patients with relapsed and refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia	Anderer Studientyp
03	2014-003060-20; A phase II, single arm, multicenter trial to determine the efficacy and safety of CTL019 in adult patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL)	Anderer Studientyp

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren UntersuchungenThema:

Klinische Studien zur Therapie pädiatrischer und junger erwachsener Patienten im Alter bis 25 Jahre mit rezidivierter oder refraktärer B-Zell-ALL (ClinicalTrials.gov)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
01	NCT01887587; Phase I Study Of Vincristine, Doxorubicin, And Dexamethasone (VXD) Plus Ixazomib In Adults With Relapsed Or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia/Lymphoma, Lymphoblastic Lymphoma Or Mixed Phenotype Acute Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01887587	Keine Ergebnisse
02	NCT00349596; A Study of Low-Dose Decitabine in Relapsed or Refractory Acute Lymphocytic Leukemia (ALL); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00349596	Keine Ergebnisse
03	NCT00995137; Genetically Modified Haploidentical Natural Killer Cell Infusions for B-Lineage Acute Lymphoblastic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00995137	Keine Ergebnisse
04	NCT00742495; Pharmacokinetic Study of Forodesine in Children With Relapsed or Refractory T-cell or B-cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukaemia or T-cell Non- Hodgkin's Lymphoma.; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00742495	Keine Ergebnisse
05	NCT00983528; Alemtuzumab and Clofarabine for Relapsed or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00983528	Keine Ergebnisse
06	NCT03155191; Study of TBI-1501 for Relapsed or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03155191	Keine Ergebnisse
07	NCT02303821; Study of Carfilzomib in Combination With Induction Chemotherapy in Children With Relapsed or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02303821	Keine Ergebnisse
08	NCT02669264; Study of ADCT-402 in Patients With Relapsed or Refractory B-cell Lineage Acute Lymphoblastic Leukemia (B-ALL); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02669264	Keine Ergebnisse
09	NCT02404220; Safety and Efficacy of Entospletinib With Vincristine and Dexamethasone in Adults With Relapsed or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02404220	Keine Ergebnisse
10	NCT00144963; Liposomal Vincristine Plus Dexamethasone in Patients With Relapsed or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00144963	Andere Population

11	NCT01196013; A Study of Clofarabine in Japanese Paediatric Patients With Relapsed or Refractory Acute Lymphoblastic Leukaemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01196013	Keine Ergebnisse
12	NCT02783651; An Study of Patients With Ph- Chromosome-negative Relapsed or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia in the US; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02783651	Keine Ergebnisse
13	NCT00186875; Therapy for Pediatric Relapsed or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00186875	Beobachtungsdauer bzw. -zeitpunkt unklar bzw. ungeeignet
14	NCT02763384; BL-8040 and Nelarabine for Relapsed or Refractory T-Acute Lymphoblastic Leukemia/ Lymphoblastic Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02763384	Keine Ergebnisse
15	NCT00313079; Monoclonal Antibody (mAb) 216 With Chemotherapy in Adult Relapsed or Refractory B-Lineage Acute Lymphoblastic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00313079	Keine Ergebnisse
16	NCT00262925; Combination Chemotherapy and Alemtuzumab in Treating Patients With Relapsed or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00262925	Andere Population
17	NCT00313053; Study of mAb 216 With Chemotherapy for Treatment of Pediatric Relapsed or Refractory B-progenitor Acute Lymphoblastic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00313053	Keine Ergebnisse
18	NCT03472573; Palbociclib and Dexamethasone in Treating Participants With Relapsed or Refractory B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03472573	Keine Ergebnisse
19	NCT02215629; Dose Escalation Study in Acute Myeloid or B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02215629	Keine Ergebnisse
20	NCT01564784; A Study Of Inotuzumab Ozogamicin Versus Investigator's Choice Of Chemotherapy In Patients With Relapsed Or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01564784	Andere Population
21	NCT02535806; Four Drug Reinduction With Bortezomib for Relapsed or Refractory ALL or LL in Children and Young Adults; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02535806	Keine Ergebnisse
22	NCT02227108; Study in Pediatrics With Relapsed or Refractory Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia (pALL) or Lymphoblastic Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02227108	Andere Intervention
23	NCT02981628; Inotuzumab Ozogamicin in Treating Younger Patients With Relapsed or Refractory CD22 Positive B Acute	Keine Ergebnisse

	Lymphoblastic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02981628	
24	NCT00968253; RAD001 Study in Treatment of Relapsed or Refractory Acute Lymphocytic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00968253	Keine populations-spezifischen Ergebnisse
25	NCT01408160; Immunotoxin Therapy and Cytarabine in Treating Patients With Relapsed or Refractory B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01408160	Keine Ergebnisse
26	NCT03103971; huJCAR014 CAR-T Cells in Treating Adult Patients With Relapsed or Refractory B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma or Acute Lymphoblastic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03103971	Keine Ergebnisse
27	NCT03123887; Evaluate the Hematological Remission Rates and Survival Among Chinese Adult Patients With B-precursor ALL; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03123887	Keine Ergebnisse
28	NCT00006008; Arsenic Trioxide in Treating Patients With Relapsed or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00006008	Keine Ergebnisse
29	NCT01700946; Therapy for Pediatric Relapsed or Refractory Precursor B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia and Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01700946	Keine Ergebnisse
30	NCT00945815; S0910 Epratuzumab, Cytarabine, and Clofarabine in Treating Patients With Relapsed or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00945815	Keine populations-spezifischen Ergebnisse
31	NCT03018093; A Phase I Study Evaluating Safety and Efficacy of C-CAR011 Treatment in Adult Subjects With r/r CD19+B-ALL; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03018093	Keine Ergebnisse
32	NCT02129062; Ibrutinib in Treating Patients With Relapsed or Refractory B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02129062	Keine ausreichenden Ergebnisse
33	NCT00337168; S0530 Cytarabine and Clofarabine in Treating Patients With Relapsed or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00337168	Keine populations-spezifischen Ergebnisse
34	NCT02588456; Pilot Study of Autologous Anti-CD22 Chimeric Antigen Receptor Redirected T Cells In Patients With Chemotherapy Resistant Or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02588456	Keine Ergebnisse
35	NCT00275080; Vorinostat and Decitabine in Treating Patients With Advanced Solid Tumors or Relapsed or Refractory Non-Hodgkin's Lymphoma, Acute Myeloid Leukemia, Acute Lymphocytic Leukemia, or Chronic Myelogenous Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00275080	Keine Ergebnisse

36	NCT00087204; Rebeccamycin Analog in Treating Patients With Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia, Myelodysplastic Syndrome, Acute Lymphoblastic Leukemia, or Chronic Myelogenous Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00087204	Keine Ergebnisse
37	NCT00084916; CCI-779 in Treating Patients With Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia, Acute Lymphoblastic Leukemia in Blastic Phase; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00084916	Keine Ergebnisse
38	NCT00866281; A Study of the Safety and Preliminary Efficacy of Oral Midostaurin (PKC412) in Relapsed or Refractory Pediatric Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00866281	Keine ausreichenden Ergebnisse
39	NCT01383447; Entinostat And Imatinib Mesylate In Treating Patients With Relapsed or Refractory Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01383447	Keine ausreichenden Ergebnisse
40	NCT01363297; Study Evaluating Inotuzumab Ozogamicin In Acute Lymphocytic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01363297	Keine populations-spezifischen Ergebnisse
41	NCT03160079; Blinatumomab and Pembrolizumab for Adults With Relapsed/Refractory B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia With High Marrow Lymphoblasts; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03160079	Keine Ergebnisse
42	NCT01162031; Phase II Study of VELCADE for Relapsed or Refractory T-cell Prolymphocytic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01162031	Keine Ergebnisse
43	NCT02997761; Ibrutinib and Blinatumomab in Treating Patients With Relapsed or Refractory B Acute Lymphoblastic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02997761	Keine Ergebnisse
44	NCT02879695; Blinatumomab and Nivolumab With or Without Ipilimumab in Treating Patients With Poor-Risk Relapsed or Refractory CD19+ Precursor B-Lymphoblastic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02879695	Keine Ergebnisse
45	NCT01769209; Bortezomib and Combination Chemotherapy in Treating Patients With Relapsed or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01769209	Keine Ergebnisse
46	NCT02535364; Study Evaluating the Efficacy and Safety of JCAR015 in Adult B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia (B-ALL); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02535364	Keine Ergebnisse
47	NCT01411267; A Phase I Study of AC220 for Children With Relapsed or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia or Acute	Keine Ergebnisse

	Myelogenous Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01411267	
48	NCT01331590; Disrupting the Bone Marrow Microenvironment With G-CSF in Acute Lymphoblastic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01331590	Keine Ergebnisse
49	NCT02374333; Pilot Study of Redirected Autologous T Cells Engineered to Contain Humanized Anti-CD19 in Patients With Relapsed or Refractory CD19+ Leukemia and Lymphoma Previously Treated With Cell Therapy; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02374333	Keine Ergebnisse
50	NCT03389035; Transposon-manipulated Allogeneic CARCIK-CD19 Cells in Pediatric and Adult Patients With r/r ALL Post HSCT; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03389035	Keine Ergebnisse
51	NCT00002865; High-Intensity, Brief-Duration Chemotherapy in Treating Patients With Relapsed or Refractory Acute Lymphocytic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002865	Keine Ergebnisse
52	NCT00042796; Decitabine in Treating Children With Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia or Acute Lymphoblastic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00042796	Keine Ergebnisse
53	NCT00967057; Combination Chemotherapy in Treating Young Patients With Relapsed or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00967057	Keine Ergebnisse
54	NCT00002532; Combination Chemotherapy in Treating Patients With Relapsed or Refractory Acute Lymphocytic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002532	Keine Ergebnisse
55	NCT02030847; Study of Redirected Autologous T Cells Engineered to Contain Anti-CD19 Attached to TCR and 4-1BB Signaling Domains in Patients With Chemotherapy Resistant or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02030847	Keine Ergebnisse
56	NCT00003837; 506U78 in Treating Patients With Relapsed or Refractory T-cell Acute Lymphoblastic Leukemia or T-cell Lymphoblastic Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003837	Keine Ergebnisse
57	NCT02848911; Safety Study to Assess AFM11 in Patients With Relapsed or Refractory Adult B-precursor ALL; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02848911	Keine Ergebnisse
58	NCT03289455; CD19/22 CAR T Cells (AUTO3) for the Treatment of B Cell ALL; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03289455	Keine Ergebnisse
59	NCT00576979; Intensity-Modulated Radiation Therapy, Etoposide, and Cyclophosphamide Followed By Donor Stem Cell Transplant in Treating Patients With Relapsed or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia or Acute Myeloid Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00576979	Keine Ergebnisse

60	NCT00006462; Gemcitabine in Treating Children With Relapsed or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia or Acute Myelogenous Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00006462	Keine Ergebnisse
61	NCT02013167; Blinatumomab Versus Standard of Care Chemotherapy in Patients With Relapsed or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02013167	Keine populations-spezifischen Ergebnisse
62	NCT01756118; A Phase I, Dose-finding Study of BEZ235 in Adult Patients With Relapsed or Refractory Acute Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01756118	Keine Ergebnisse
63	NCT02861040; Volasertib and Vincristine Sulfate Liposome in Treating Patients With Relapsed or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02861040	Keine Ergebnisse
64	NCT00098423; Tanespimycin and Cytarabine in Treating Patients With Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia, Acute Lymphoblastic Leukemia, Chronic Myelogenous Leukemia, Chronic Myelomonocytic Leukemia, or Myelodysplastic Syndromes; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00098423	Keine Ergebnisse
65	NCT01354457; Safety and Efficacy of Radio-immunotherapy (RIT) for Patients With Relapse or Refractory Acute Lymphoblastic Leukaemia (ALL) B CD22+; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01354457	Keine Ergebnisse
66	NCT02965092; CD19 Chimeric Antigen Receptor (CAR)-Modified T Cell Therapy in Treating Patients With B-cell Malignancies; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02965092	Keine Ergebnisse
67	NCT01134575; CMC-544 in Relapsed Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01134575	Keine Ergebnisse
68	NCT00723203; Panobinostat in Treating Patients With Relapsed or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia or Acute Myeloid Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00723203	Keine ausreichenden Ergebnisse
69	NCT02746952; Dose Escalation Study of UCART19 in Adult Patients With Relapsed / Refractory B-cell Acute Lymphoblastic Leukaemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02746952	Keine Ergebnisse
70	NCT02819804; Nivolumab and Dasatinib in Treating Patients With Relapsed or Refractory Philadelphia Chromosome Positive Acute Lymphoblastic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02819804	Keine Ergebnisse
71	NCT01861002; A Phase I Study of 5-Azacytidine in Combination With Chemotherapy for Children With Relapsed or Refractory ALL or AML; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01861002	Keine Ergebnisse

72	NCT02303522; Historical Data Analysis of Complete Remission in Children With R/R Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02303522	Keine Ergebnisse
73	NCT01440179; SAR3419 in Acute Lymphoblastic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01440179	Keine Ergebnisse
74	NCT00643240; Yttrium Y 90 Anti-CD19 Antibody BU-12 in Patients With Advanced Relapsed or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia or Chronic Lymphocytic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00643240	Keine Ergebnisse
75	NCT02588092; Study of ADCT-301 in Patients With Relapsed/Refractory CD25-positive Acute Myeloid Leukemia (AML) or CD25-positive Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02588092	Keine Ergebnisse
76	NCT00462605; MS-275 and GM-CSF in Treating Patients With Myelodysplastic Syndrome and/or Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia or Acute Lymphocytic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00462605	Andere Population
77	NCT00100152; A Notch Signalling Pathway Inhibitor for Patients With T-cell Acute Lymphoblastic Leukemia/Lymphoma (ALL)(0752-013); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00100152	Keine Ergebnisse
78	NCT00077493; BL22 Immunotoxin In Treating Young Patients With Relapsed or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia or Non-Hodgkin's Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00077493	Keine Ergebnisse
79	NCT00053131; Combination Chemotherapy Followed By Filgrastim or Sargramostim in Treating Patients With Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia or Acute Lymphoblastic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00053131	Keine Ergebnisse
80	NCT02028039; IPI-145 in Relapsed Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02028039	Keine Ergebnisse
81	NCT00131989; Sorafenib in Treating Patients With Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia, Acute Lymphoblastic Leukemia, or Chronic Myelogenous Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00131989	Keine Ergebnisse
82	NCT00101231; Flavopiridol in Treating Patients With Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia, Acute Lymphoblastic Leukemia, or Chronic Myelogenous Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00101231	Keine Ergebnisse
83	NCT00866671; Observational Study of Nelarabine in Children and Young Adults; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00866671	Keine Ergebnisse
84	NCT00003729; Combination Chemotherapy in Treating Children With Relapsed or Refractory Acute Lymphocytic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003729	Keine Ergebnisse

85	NCT01075425; Belinostat and Bortezomib in Treating Patients With Relapsed or Refractory Acute Leukemia or Myelodysplastic Syndrome; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01075425	Keine Ergebnisse
86	NCT00081874; RAD001 in Relapsed or Refractory AML, ALL, CML in Blastic-Phase, Agnogenic Myeloid Metaplasia, CLL, T-Cell Leukemia, or Mantle Cell Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00081874	Keine Ergebnisse
87	NCT01865617; Laboratory Treated T Cells in Treating Patients With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia, Non-Hodgkin Lymphoma, or Acute Lymphoblastic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01865617	Keine Ergebnisse
88	NCT00406757; Clinical Evaluation of Nelarabine (506U78) in Japanese Patients With Leukemia or Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00406757	Keine Ergebnisse
89	NCT00006020; S0010 506U78 in Treating Patients With Recurrent or Refractory Acute Lymphocytic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00006020	Keine Ergebnisse
90	NCT00684619; 506U78 In Relapsed Or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia (T-ALL); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00684619	Keine Ergebnisse
91	NCT01656031; A Phase II Open-Label Study of High-Dose Cytarabine and Clofarabine in Adult Patients With Refractory or Relapsed Acute Myelogenous Leukemia or Refractory or Relapsed Acute Lymphoblastic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01656031	Andere Population
92	NCT02808442; Study of UCART19 in Pediatric Patients With Relapsed/Refractory B Acute Lymphoblastic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02808442	Keine Ergebnisse
93	NCT01702155; Phase I/II Study of DFP-10917 in Patients With Acute Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01702155	Keine Ergebnisse
94	NCT01466179; Clinical Study With Blinatumomab in Patients With Relapsed/Refractory B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01466179	Andere Population
95	NCT02999633; Safety and Efficacy of Isatuximab in Lymphoblastic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02999633	Keine Ergebnisse
96	NCT01620216; Targeted Therapy in Treating Patients With Relapsed or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia or Acute Myelogenous Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01620216	Keine Ergebnisse
97	NCT00852709; Phase I Dose-Escalation Trial of Clofarabine Followed by Escalating Doses of Fractionated Cyclophosphamide in Children With Relapsed or Refractory Acute Leukemias; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00852709	Keine Ergebnisse

98	NCT01279096; Safety of Clofarabine With Multiagent Chemotherapy in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01279096	Keine Ergebnisse
99	NCT01925131; S1312, Inotuzumab Ozogamicin and Combination Chemotherapy in Treating Patients With Relapsed or Refractory Acute Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01925131	Keine Ergebnisse
100	NCT02968472; A Phase I Trial of 4SCAR19 Cells in the Treatment of Relapsed and Refractory B Cell Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02968472	Keine Ergebnisse
101	NCT00006092; Arsenic Trioxide for Induction Therapy of Adult Patients With Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00006092	Keine Ergebnisse
102	NCT02518750; Re-Induction Therapy for Relapsed Pediatric T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia or Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02518750	Keine Ergebnisse
103	NCT02454270; A Dose Escalation Study of Duvortuxizumab in Participants With Relapsed or Refractory B-cell Malignancies; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02454270	Keine Ergebnisse
104	NCT00419081; Study of Forodesine Hydrochloride in Patients With Relapsed/Refractory Precursor T-Lymphoblastic Leukemia/Lymphoma Who Have Failed Two or More Prior Treatment Regimens; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00419081	Keine Ergebnisse
105	NCT00412243; Clofarabine and Cyclophosphamide Combination in Acute Lymphoblastic Leukemia Patients; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00412243	Keine populations-spezifischen Ergebnisse
106	NCT02819583; CAR-T Cell Immunotherapy in CD19 Positive Relapsed or Refractory Leukemia and Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02819583	Keine Ergebnisse
107	NCT02851589; Study Evaluating the Efficacy and Safety of PCAR-019 in CD19 Positive Relapsed or Refractory Leukemia and Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02851589	Keine Ergebnisse
108	NCT03263637; Study to Assess Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Antitumor Activity of AZD4573 in Relapsed/Refractory Haematological Malignancies; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03263637	Keine Ergebnisse
109	NCT02081378; A Phase I Study of Oral ABL001 in Patients With CML or Ph+ ALL; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02081378	Keine Ergebnisse
110	NCT00990587; Study Evaluating the Tolerance and Biologic Activity of Oral Ciclopirox Olamine in Patients With Relapsed or Refractory Hematologic Malignancy; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00990587	Keine Ergebnisse

111	NCT01230788; Rituximab for Patients With Relapsed Acute Lymphoblastic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01230788	Keine ausreichenden Ergebnisse
112	NCT01132573; Entinostat and Clofarabine in Treating Patients With Newly Diagnosed, Relapsed, or Refractory Poor-Risk Acute Lymphoblastic Leukemia or Bilineage/Biphenotypic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01132573	Keine Ergebnisse
113	NCT00199030; Treatment of Relapsed T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia or T-Lymphoblastic Lymphoma With MabCampath; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00199030	Keine Ergebnisse
114	NCT01786096; A Safety Study of SGN-CD19A for Leukemia and Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01786096	Keine Ergebnisse
115	NCT00079404; 17-N-Allylamino-17-Demethoxygeldanamycin in Treating Young Patients With Relapsed or Refractory Solid Tumors or Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00079404	Keine Ergebnisse
116	NCT03236857; A Study of the Safety and Pharmacokinetics of Venetoclax in Pediatric and Young Adult Patients With Relapsed or Refractory Malignancies; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03236857	Keine Ergebnisse
117	NCT02168140; CPI-613 and Bendamustine Hydrochloride in Treating Patients With Relapsed or Refractory T-Cell Non-Hodgkin Lymphoma or Hodgkin Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02168140	Keine Ergebnisse
118	NCT00867529; Rituximab in Treating Patients Undergoing Donor Peripheral Blood Stem Cell Transplant for Relapsed or Refractory B-cell Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00867529	Andere Population
119	NCT03298828; CD19 CAR and PD-1 Knockout Engineered T Cells for CD19 Positive Malignant B-cell Derived Leukemia and Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03298828	Keine Ergebnisse
120	NCT02109224; Ibrutinib in Treating Relapsed or Refractory B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma in Patients With HIV Infection; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02109224	Keine Ergebnisse
121	NCT00963495; Study Evaluating the Tolerance and Biological Activity of Oral Clioquinol in Patients With Relapsed or Refractory Hematological Malignancy; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00963495	Keine Ergebnisse
122	NCT02168907; CPI-613, Bendamustine Hydrochloride, and Rituximab in Treating Patients With Relapsed or Refractory B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02168907	Keine Ergebnisse
123	NCT01486784; A Phase I-II Open Label Non-Randomized Study Using TL32711 for Patients With Acute Myelogenous Leukemia, Myelodysplastic Syndrome and Acute Lymphoblastic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01486784	Keine Ergebnisse

124	NCT03321123; MB-CART19.1 in Patients With R/R ALL; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03321123	Keine Ergebnisse
125	NCT03181126; A Study of Venetoclax in Combination With Navitoclax and Chemotherapy in Subjects With Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia or Relapsed/Refractory Lymphoblastic Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03181126	Keine Ergebnisse
126	NCT00776373; Rapamycin in With High-Dose Etoposide and Cytarabine in Relapsed/Refractory Aggressive Lymphoid Malignancies; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00776373	Keine Ergebnisse
127	NCT00301938; 7-Hydroxystaurosporine and Perifosine in Treating Patients With Relapsed or Refractory Acute Leukemia, Chronic Myelogenous Leukemia or High Risk Myelodysplastic Syndromes; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00301938	Keine Ergebnisse
128	NCT00315705; A Study of Clofarabine in Combination With Etoposide and Cyclophosphamide in Children With Acute Leukemias.; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00315705	Nicht zutreffend - Studie wurde eingeschlossen
129	NCT00278330; Flavopiridol and Vorinostat in Treating Patients With Relapsed or Refractory Acute Leukemia or Chronic Myelogenous Leukemia or Refractory Anemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00278330	Keine Ergebnisse
130	NCT00331513; Vorinostat and Idarubicin in Treating Patients With Relapsed or Refractory Leukemia or Myelodysplastic Syndromes; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00331513	Keine Ergebnisse
131	NCT00103272; 17-N-Allylamino-17-Demethoxygeldanamycin and Bortezomib in Treating Patients With Relapsed or Refractory Hematologic Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00103272	Keine Ergebnisse
132	NCT01786135; A Safety Study of SGN-CD19A for B-Cell Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01786135	Keine Ergebnisse
133	NCT01088763; Gamma-Secretase Inhibitor RO4929097 in Treating Young Patients With Relapsed or Refractory Solid Tumors, CNS Tumors, Lymphoma, or T-Cell Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01088763	Keine Ergebnisse
134	NCT00718757; Irinotecan, Vincristine, and Dexamethasone In Children With Relapsed And/Or Refractory Hematologic Malignancies; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00718757	Keine Ergebnisse
135	NCT01621477; T-Cell Replete Haploidentical Donor Hematopoietic Stem Cell Plus Natural Killer (NK) Cell Transplantation in Patients With Hematologic Malignancies Relapsed or Refractory Despite Previous Allogeneic Transplant; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01621477	Keine ausreichenden Ergebnisse

136	NCT02259348; Repeat Transplantation for Relapsed or Refractory Hematologic Malignancies Following Prior Transplantation; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02259348	Keine ausreichenden Ergebnisse
137	NCT00882076; Clofarabine, Etoposide, and Mitoxantrone for Relapsed and Refractory Acute Leukemias; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00882076	Keine Ergebnisse
138	NCT02790515; Provision of TCR $\gamma\delta$ T Cells and Memory T Cells Plus Selected Use of Blinatumomab in Naïve T-cell Depleted Haploidentical Donor Hematopoietic Cell Transplantation for Hematologic Malignancies Relapsed or Refractory Despite Prior Transplantation; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02790515	Keine Ergebnisse
139	NCT00021242; Docetaxel in Treating Children With Relapsed or Refractory Acute Lymphoblastic or Acute Myeloid Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00021242	Keine Ergebnisse
140	NCT02551718; High Throughput Drug Sensitivity Assay and Genomics- Guided Treatment of Patients With Relapsed or Refractory Acute Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02551718	Keine Ergebnisse
141	NCT00301769; SJG-136 in Treating Patients With Relapsed or Refractory Acute Leukemia, Myelodysplastic Syndromes, Blastic Phase Chronic Myelogenous Leukemia, or Chronic Lymphocytic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00301769	Keine Ergebnisse
142	NCT03326921; HA-1 T TCR T Cell Immunotherapy for the Treating of Patients With Relapsed or Refractory Acute Leukemia After Donor Stem Cell Transplant; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03326921	Keine Ergebnisse
143	NCT01344876; Phase I Study of OPB-51602 in Patients With Hematologic Malignancies; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01344876	Keine populations-spezifischen Ergebnisse
144	NCT00470197; Flavopiridol, Cytarabine, and Mitoxantrone in Treating Patients With Relapsed or Refractory Acute Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00470197	Keine Ergebnisse
145	NCT03076437; Anti-CD19 Chimeric Antigen Receptor (CAR)-Transduced T Cell Therapy for Patients With B Cell Malignancies; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03076437	Keine Ergebnisse
146	NCT02419755; Bortezomib and Vorinostat in Younger Patients With Refractory or Relapsed MLL Rearranged Hematologic Malignancies; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02419755	Keine ausreichenden Ergebnisse
147	NCT02456350; Anti-CD19 Chimeric Antigen Receptor (CAR)-Transduced T Cell Therapy for Patients With B Cell Malignancies; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02456350	Keine Ergebnisse
148	NCT02742727; CAR-pNK Cell Immunotherapy in CD7 Positive Leukemia and Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02742727	Keine Ergebnisse

149	NCT00933985; Obatoclox Mesylate, Vincristine Sulfate, Doxorubicin Hydrochloride, and Dexrazoxane Hydrochloride in Treating Young Patients With Relapsed or Refractory Solid Tumors, Lymphoma, or Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00933985	Keine Ergebnisse
150	NCT00588991; Veliparib and Topotecan With or Without Carboplatin in Treating Patients With Relapsed or Refractory Acute Leukemia, High-Risk Myelodysplasia, or Aggressive Myeloproliferative Disorders; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00588991	Keine Ergebnisse
151	NCT03056339; Umbilical & Cord Blood (CB) Derived CAR-Engineered NK Cells for B Lymphoid Malignancies; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03056339	Keine Ergebnisse
152	NCT02212561; Selinexor With Fludarabine and Cytarabine for Treatment of Refractory or Relapsed Leukemia or Myelodysplastic Syndrome; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02212561	Keine Ergebnisse
153	NCT01207076; AHN-12 Biodistribution in Advanced Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01207076	Keine Ergebnisse
154	NCT02650414; CD22 Redirected Autologous T Cells for ALL; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02650414	Keine Ergebnisse
155	NCT01326702; Veliparib, Bendamustine Hydrochloride, and Rituximab in Treating Patients With Relapsed or Refractory Lymphoma, Multiple Myeloma, or Solid Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01326702	Keine Ergebnisse
156	NCT00383474; Tipifarnib and Bortezomib in Treating Patients With Acute Leukemia or Chronic Myelogenous Leukemia in Blast Phase; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00383474	Keine Ergebnisse
157	NCT02892695; PCAR-119 Bridge Immunotherapy Prior to Stem Cell Transplant in Treating Patients With CD19 Positive Leukemia and Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02892695	Keine Ergebnisse
158	NCT01041508; Clofarabine and Low Dose Total Body Irradiation as a Preparative Regimen for Stem Cell Transplant in Leukemia.; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01041508	Keine Ergebnisse
159	NCT00640796; Pilot Study of Expanded, Donor Natural Killer Cell Infusions for Refractory Non-B Lineage Hematologic Malignancies and Solid Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00640796	Keine Ergebnisse
160	NCT00462787; Combination Chemotherapy in Treating Young Patients With Relapsed or Refractory Acute Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00462787	Keine Ergebnisse
161	NCT01321346; A Study Of Panobinostat In Children With Refractory Hematologic Malignancies; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01321346	Keine Ergebnisse

162	NCT03263572; Blinatumomab and Ponatinib in Patients With Philadelphia Chromosome (Ph)-Positive and/or BCR-ABL Positive Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03263572	Keine Ergebnisse
163	NCT02091245; Phase I Trial of the Selective Inhibitor of Nuclear Export, KPT-330, in Relapsed Childhood ALL and AML; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02091245	Keine Ergebnisse
164	NCT01068301; A Pediatric Study of a Plerixafor Containing Regimen In Second Allogeneic Stem Cell Transplantation; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01068301	Keine Ergebnisse
165	NCT03016377; Administration of Autologous CAR-T CD19 Antigen With Inducible Safety Switch in Patients With Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03016377	Keine Ergebnisse
166	NCT00046488; Safety and Efficacy of IDEC-152 in the Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00046488	Keine Ergebnisse
167	NCT02508038; TCR $\alpha\beta$ + / CD19+ Depleted Haploidentical HSCT + Zoledronate; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02508038	Keine Ergebnisse
168	NCT03132454; Study of Palbociclib Alone and in Combination in Patients With Relapsed and Refractory (R/R) Leukemias; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03132454	Keine Ergebnisse
169	NCT00889408; DT2219ARL for Relapsed or Refractory CD19 (+), CD 22 (+) B-Lineage Leukemia Or Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00889408	Keine Ergebnisse
170	NCT00357305; Vorinostat, Cytarabine, and Etoposide in Treating Patients With Relapsed and/or Refractory Acute Leukemia or Myelodysplastic Syndromes or Myeloproliferative Disorders; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00357305	Keine Ergebnisse
171	NCT01154816; Alisertib in Treating Young Patients With Recurrent or Refractory Solid Tumors or Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01154816	Keine ausreichenden Ergebnisse
172	NCT00410423; Study of VELCADE® With Mitoxantrone and Etoposide for Leukemias; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00410423	Keine populations-spezifischen Ergebnisse
173	NCT01658319; Methoxyamine and Fludarabine Phosphate in Treating Patients With Relapsed or Refractory Hematologic Malignancies; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01658319	Keine Ergebnisse
174	NCT01658007; Pilot Study Of Sirolimus Plus Multiagent Chemotherapy For Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia/Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01658007	Keine Ergebnisse

175	NCT00293410; Clofarabine and Cyclophosphamide in Treating Patients With Relapsed or Refractory Acute Leukemia, Chronic Myelogenous Leukemia, or Myeloproliferative Disorders; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00293410	Keine Ergebnisse
176	NCT02000427; Blinatumomab in Adults With Relapsed/Refractory Philadelphia Positive B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02000427	Andere Population
177	NCT01431664; AT9283 in Treating Young Patients With Relapsed or Refractory Acute Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01431664	Keine Ergebnisse
178	NCT01678443; Monoclonal Antibody Therapy Before Stem Cell Transplant in Treating Patients With Relapsed or Refractory Lymphoid Malignancies; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01678443	Keine ausreichenden Ergebnisse
179	NCT00363272; Ispinesib in Treating Young Patients With Relapsed or Refractory Solid Tumors or Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00363272	Keine Ergebnisse
180	NCT01261247; Panobinostat in Treating Patients With Relapsed or Refractory Non-Hodgkin Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01261247	Andere Population
181	NCT00012181; Flavopiridol in Treating Children With Relapsed or Refractory Solid Tumors or Lymphomas; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00012181	Keine Ergebnisse
182	NCT00601718; Vorinostat, Rituximab, Ifosfamide, Carboplatin, and Etoposide in Treating Patients With Relapsed or Refractory Lymphoma or Previously Untreated T-Cell Non-Hodgkin Lymphoma or Mantle Cell Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00601718	Andere Population
183	NCT03349281; Pevonedistat With VXLD Chemotherapy for Adolescent/Young Adults With Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03349281	Keine Ergebnisse
184	NCT00073918; Iodine I 131 Tositumomab, Etoposide and Cyclophosphamide Followed by Autologous Stem Cell Transplant in Treating Patients With Relapsed or Refractory Non-Hodgkin's Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00073918	Andere Population
185	NCT00110071; Iodine I 131 Tositumomab and Fludarabine Phosphate in Treating Older Patients Who Are Undergoing an Autologous or Syngeneic Stem Cell Transplant for Relapsed or Refractory Non-Hodgkin's Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00110071	Keine Ergebnisse
186	NCT00068302; Sirolimus in Treating Young Patients With Relapsed or Refractory Acute Leukemia or Non-Hodgkin's Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00068302	Keine Ergebnisse

187	NCT02187354; Expanded Access Protocol - Blinatumomab in Pediatric & Adolescent Subjects With Relapsed/Refractory B-precursor ALL; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02187354	Keine Ergebnisse
188	NCT00271063; Study of Liposomal Annamycin in Patients With Refractory or Relapsed Acute Lymphocytic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00271063	Keine Ergebnisse
189	NCT01944982; Salvage Therapy With Chemotherapy and Natural Killer Cells in Relapsed/Refractory Paediatric T Cell Lymphoblastic Leukaemia and Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01944982	Keine Ergebnisse
190	NCT02462265; Oshadi D & Oshadi R Combined With Salvage Chemotherapy for Relapsed Acute Myeloid Leukemia or Lymphoid Leukemia Patients; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02462265	Keine Ergebnisse
191	NCT00724360; Trastuzumab for HER2 Positive Relapsed/Refractory B-Acute Lymphoblastic Leukemia (B-ALL); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00724360	Keine Ergebnisse
192	NCT02412306; Study of Blinatumomab in Japanese Subjects With Relapsed/Refractory B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02412306	Keine Ergebnisse
193	NCT02392572; ONC201 in Relapsed/Refractory Acute Leukemias and High-Risk Myelodysplastic Syndromes (HR-MDS); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02392572	Keine Ergebnisse
194	NCT00161187; Irradiated Donor Lymphocyte Infusion in Treating Patients With Relapsed or Refractory Hematologic Cancer or Solid Tumor; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00161187	Keine Ergebnisse
195	NCT02718755; Phase II Study of Fludarabine, Cytarabine (ARA-C) and Erwinase IV in Patients With Relapsed or Refractory Hematologic Malignancies; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02718755	Keine Ergebnisse
196	NCT03384654; A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Daratumumab in Pediatric and Young Adult Participants Greater Than or Equal to (\geq)1 and Less Than or Equal to (\leq) 30 Years of Age With Relapsed/Refractory Precursor B-cell or T-cell Acute Lymphoblastic Leukemia or Lymphoblastic Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03384654	Keine Ergebnisse
197	NCT01164163; INCB18424 in Treating Young Patients With Relapsed or Refractory Solid Tumor, Leukemia, or Myeloproliferative Disease; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01164163	Keine Ergebnisse
198	NCT00006473; Oxaliplatin in Treating Patients With Relapsed or Refractory Non-Hodgkin's Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00006473	Keine Ergebnisse
199	NCT00187083; A Study of Children With Refractory or Relapsed ALL; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00187083	Keine Ergebnisse

200	NCT01037556; PR104 in Treating Patients With Refractory/Relapsed Acute Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01037556	Keine Ergebnisse
201	NCT01116154; Vorinostat and Lenalidomide in Treating Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma or Non-Hodgkin Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01116154	Keine Ergebnisse
202	NCT01471782; Clinical Study With Blinatumomab in Pediatric and Adolescent Patients With Relapsed/Refractory B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01471782	Nicht zutreffend - Studie wurde eingeschlossen
203	NCT01462253; Clofarabine-cyclophosphamide as Salvage Therapy for Refractory and Relapsed Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) Adults; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01462253	Keine Ergebnisse
204	NCT03476239; Efficacy and Safety of the BiTE Antibody Blinatumomab in Chinese Adult Subjects With Relapsed/Refractory B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03476239	Keine Ergebnisse
205	NCT02228096; Study of Efficacy and Safety of CTL019 in Pediatric ALL Patients; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02228096	Nicht zutreffend - Studie wurde eingeschlossen
206	NCT03318419; Cladribine in Combination With GAP in Patients With Refractory/Relapsed Acute Lymphoblastic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03318419	Keine Ergebnisse
207	NCT02614066; A Study Evaluating KTE-C19 in Adult Subjects With Relapsed/Refractory B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (r/r ALL) (ZUMA-3); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02614066	Keine Ergebnisse
208	NCT02625480; A Multi-Center Study Evaluating KTE-C19 in Pediatric and Adolescent Subjects With Relapsed/Refractory B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02625480	Keine Ergebnisse
209	NCT02544789; Clofarabine in Chinese Pediatric Patients With Refractory or Relapsed Acute Lymphoblastic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02544789	Keine Ergebnisse
210	NCT03281551; Efficacy and Safety of PZ01 Treatment in Patients With r/r CD19+ B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia/B Cell Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03281551	Keine Ergebnisse
211	NCT01312818; Bortezomib, Vorinostat and Dexamethasone for Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01312818	Keine ausreichenden Ergebnisse
212	NCT03136146; Study of Clofarabine, Etoposide, Cyclophosphamide [CEC], Liposomal Vincristine (VCR), Dexamethasone and Bortezomib in Relapsed/Refractory Acute	Keine Ergebnisse

	Lymphoblastic Leukemia (ALL) and Lymphoblastic Lymphoma (LL); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03136146	
213	NCT02914977; Low-Dose Daunorubicin in Relapsed/Refractory Acute Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02914977	Keine Ergebnisse
214	NCT00928200; Erwinase for Patients With Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) (IND 104224); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00928200	Keine Ergebnisse
215	NCT02484430; Sapanisertib in Treating Patients With Relapsed and/or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02484430	Keine Ergebnisse
216	NCT00002588; Combination Chemotherapy in Treating Patients With Recurrent or Refractory Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002588	Keine Ergebnisse
217	NCT03207542; Trial Evaluating the Efficacy and Safety of Daratumumab in Subjects With Relapsed/Refractory B-cell or T-cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03207542	Keine Ergebnisse
218	NCT01891981; Study of Moxetumomab Pasudotox in Patients With Relapsed and/or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01891981	Keine Ergebnisse
219	NCT00430443; Liposomal Annamycin in Children and Young Adults With Refractory or Relapsed ALL or AML; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00430443	Keine Ergebnisse
220	NCT00774332; A Phase II Study of CODOX-M/ IVAC in Relapsed/Refractory ALL; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00774332	Keine Ergebnisse
221	NCT01401322; Single Agent Lenalidomide in Adult Patients With Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01401322	Keine ausreichenden Ergebnisse
222	NCT00114257; Decitabine and FR901228 in Treating Patients With Relapsed or Refractory Leukemia, Myelodysplastic Syndromes, or Myeloproliferative Disorders; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00114257	Keine Ergebnisse
223	NCT01209286; Study of the BiTE® Blinatumomab (MT103) in Adult Patients With Relapsed/Refractory B-Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01209286	Andere Population
224	NCT00085150; LMB-2 Immunotoxin in Treating Young Patients With Relapsed or Refractory Leukemia or Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00085150	Keine Ergebnisse
225	NCT00077558; 3-AP Followed By Fludarabine In Treating Patients With Relapsed or Refractory Acute or Chronic Leukemia or High-	Keine Ergebnisse

	Risk Myelodysplastic Syndrome; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00077558	
226	NCT02799147; GVHD Prophylaxis With Post-transplantation Bendamustine in Refractory Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02799147	Keine Ergebnisse
227	NCT00098436; Temozolomide and VNP40101M in Treating Patients With Relapsed or Refractory Leukemias; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00098436	Keine Ergebnisse
228	NCT00049686; VNP40101M in Treating Patients With Relapsed or Refractory Leukemia or Myelodysplastic Syndrome; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00049686	Keine Ergebnisse
229	NCT00047021; Combination Chemotherapy in Treating Patients With Recurrent or Refractory Leukemia or Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00047021	Keine Ergebnisse
230	NCT00801580; My-HyperCVAD in the Treatment of Relapsed Refractory Adult Acute Lymphoid Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00801580	Keine Ergebnisse
231	NCT00119392; Yttrium Y 90 Ibritumomab Tiuxetan, Fludarabine, Radiation Therapy, and Donor Stem Cell Transplant in Treating Patients With Relapsed or Refractory Non-Hodgkin's Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00119392	Andere Population
232	NCT00176475; Irradiated Donor Lymphocytes and Rituximab in Treating Patients With Relapsed or Refractory Lymphoproliferative Disease; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00176475	Keine Ergebnisse
233	NCT03263208; CD19 CAR-T Cells for Patients With Relapse and Refractory CD19+ B-ALL.;; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03263208	Keine Ergebnisse
234	NCT00930098; A Phase II, Open-Label Study of Clofarabine in Paediatric Patients With Refractory/Relapsed Acute Lymphoblastic Leukaemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00930098	Beobachtungsdauer bzw. -zeitpunkt unklar bzw. ungeeignet
235	NCT00547196; Study of Four Different Chemotherapy Regimens With or Without Total-Body Irradiation Followed by Umbilical Cord Blood Transplant in Treating Patients With Relapsed or Refractory Hematologic Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00547196	Keine Ergebnisse
236	NCT00004862; Augmerosen Plus Fludarabine and Cytarabine in Treating Patients With Refractory or Relapsed Acute Myeloid Leukemia or Acute Lymphoblastic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00004862	Keine Ergebnisse
237	NCT00003545; 506U78 in Treating Patients With Refractory or Relapsed Acute Lymphoblastic Leukemia or Lymphoblastic Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003545	Keine Ergebnisse
238	NCT00450944; Anti-CD19 and Anti-CD22 Immunotoxins in Treating Patients With Refractory or Relapsed B-Cell Acute	Keine Ergebnisse

	Lymphoblastic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00450944	
239	NCT00295841; Cytarabine and Clofarabine in Treating Patients With Refractory or Relapsed Acute Myeloid Leukemia or Acute Lymphoblastic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00295841	Keine Ergebnisse
240	NCT01162551; Trial of Sirolimus and Methotrexate in Relapsed/Refractory Lymphoblastic Leukemia and Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01162551	Keine Ergebnisse
241	NCT03094611; Study of Low Dose Inotuzumab Ozogamicin in Patients With Relapsed and Refractory CD22 Positive Acute Lymphocytic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03094611	Keine Ergebnisse
242	NCT03156101; A Clinical Study Evaluating the Safety and Efficacy of BinD19 Treatment in R/R ALL and Lymphoma Subjects; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03156101	Keine Ergebnisse
243	NCT01324180; Vincristine, Dexamethasone, Doxorubicin, and PEG-asparaginase (VPLD) and Metformin for Relapsed Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01324180	Keine Ergebnisse
244	NCT02766868; Sequential Intensive Chemotherapy Followed by RIC for Refractory and Relapse ALL; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02766868	Keine Ergebnisse
245	NCT01251965; Phase I/II Study of Ruxolitinib for Acute Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01251965	Keine Ergebnisse
246	NCT03265106; A Clinical Study Evaluating the Safety and Efficacy of BinD19 Treatment in Childhood R/R ALL and Lymphoma Subjects; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03265106	Keine Ergebnisse
247	NCT02906371; Study of the Tocilizumab Optimization Timing for CART19 Associated Cytokine Release Syndrome; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02906371	Keine Ergebnisse
248	NCT00005593; Fludarabine, Carboplatin, and Topotecan in Treating Patients With Relapsed/Refractory Acute Leukemia or Advanced Myelodysplastic Syndrome; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00005593	Keine Ergebnisse
249	NCT03275493; Humanized CD19 CAR-T Cells With CRS Suppression Technology for r/r CD19+ Acute Lymphoblastic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03275493	Keine Ergebnisse
250	NCT01077544; A Pharmacokinetic (PK) Study of Nilotinib in Pediatric Patients With Philadelphia Chromosome-positive (Ph+) Chronic Myelogenous Leukemia (CML) or Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01077544	Keine populations-spezifischen Ergebnisse

251	NCT02167360; Study of Efficacy and Safety of CTL019 in Adult ALL Patients; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02167360	Keine Ergebnisse
252	NCT03191773; A Study of Anti-CD19 CAR-T Cell Immunotherapy for Refractory /Relapsed B Cell Malignancies; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03191773	Keine Ergebnisse
253	NCT00558675; A Phase I/II Study of Mis-Matched Immune Cells (AlloStim) in Patients With Advanced Hematological Malignancy; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00558675	Keine Ergebnisse
254	NCT00882206; Pre-reinductive Decitabine and Vorinostat in Relapsed Lymphoblastic Lymphoma or Acute Lymphoblastic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00882206	Keine ausreichenden Ergebnisse
255	NCT02435849; Determine Efficacy and Safety of CTL019 in Pediatric Patients With Relapsed and Refractory B-cell ALL; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02435849	Nicht zutreffend - Studie wurde eingeschlossen
256	NCT00372619; Clofarabine and Cytarabine in Treating Young Patients With Refractory or Relapsed Acute Myeloid Leukemia or Acute Lymphoblastic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00372619	Keine ausreichenden Ergebnisse
257	NCT00030108; Ixabepilone in Treating Young Patients With Solid Tumors or Leukemia That Haven't Responded to Therapy; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00030108	Keine Ergebnisse
258	NCT00908167; Sorafenib in Combination With Cytarabine and Clofarabine in Patients With Refractory or Relapsed Hematologic Malignancies; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00908167	Keine Ergebnisse
259	NCT00773149; Alemtuzumab (CAMPATH 1H) Associated to G-CSF in Adult Patients With Refractory Acute Lymphocytic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00773149	Keine Ergebnisse
260	NCT02799550; Allogeneic CART-19 for Elderly Relapsed/Refractory CD19+ ALL; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02799550	Keine Ergebnisse
261	NCT00996359; Partially HLA-Matched Irradiated Allogeneic Cellular Therapy After Reduced Intensity Total Body Irradiation; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00996359	Keine Ergebnisse
262	NCT00440726; Bortezomib With Chemotherapy for Relapsed Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00440726	Keine Ergebnisse
263	NCT01279473; Study to Evaluate Nilotinib in Adult Patients With Imatinib-resistant or Imatinib-intolerant Chronic Myelogenous Leukemia (CML), or Relapse/Refractory Ph+ Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) (Extension Study); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01279473	Keine Ergebnisse
264	NCT02795520; Pharmacological Study of Intravenous OTS167 in Patients With Refractory or Relapsed Acute Myeloid Leukemia,	Keine Ergebnisse

	Acute Lymphoblastic Leukemia, Advanced Myelodysplastic Syndromes, Advanced Myeloproliferative Neoplastic Disorders, or Advanced Chronic Myelogenous Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02795520	
265	NCT03391739; CART-19 Cells For R/R B-ALL; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03391739	Keine Ergebnisse
266	NCT02199184; Burkitt Leukemia - Dose-Adjusted Etoposide, Prednisone, Vincristine, Cyclophosphamide, and Ofatumumab (EPOCH - O); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02199184	Keine Ergebnisse
267	NCT03386513; Study of IMGN632 in Patients With Relapse/Refractory AML, BPDCN, ALL, Other CD123+ Hem Malignancies; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03386513	Keine Ergebnisse
268	NCT02003612; Historical Data Analysis of Hematological Remission and Survival in Adults With R/R Acute Lymphoblastic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02003612	Keine Ergebnisse
269	NCT01685021; Study of Fc-Optimized Anti-CD19 Antibody (MOR00208) to Treat B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia(B-ALL); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01685021	Andere Population
270	NCT00957320; Study of Sirolimus With PEG-Asparaginase in Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00957320	Keine Ergebnisse
271	NCT00384228; A Phase I/II Study of AMN107 in Adult Patients With Glivec-intolerant CML or Relapsed-refractory Ph+ALL; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00384228	Keine Ergebnisse
272	NCT02544438; Study Evaluating the Safety and Efficacy of Astarabine in Acute Myeloid Leukemia or Acute Lymphoblastic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02544438	Keine Ergebnisse
273	NCT02028455; A Pediatric and Young Adult Trial of Genetically Modified T Cells Directed Against CD19 for Relapsed/Refractory CD19+ Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02028455	Keine Ergebnisse
274	NCT03467256; CD19 T-CAR for Treatment of Children and Young Adults With r/r B-ALL; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03467256	Keine Ergebnisse
275	NCT00085449; Alemtuzumab Plus Fludarabine and Melphalan With or Without Cyclosporine, Mycophenolate Mofetil, and Low-Dose Total-Body Irradiation Therapy Followed by Donor Peripheral Stem Cell Transplant in Treating Patients With Hematologic Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00085449	Keine Ergebnisse
276	NCT03373071; Anti-CD19 CAR T Cells in Pediatric Patients Affected by Relapsed/Refractory CD19+ ALL and NHL; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03373071	Keine Ergebnisse
277	NCT01396499; Study to Assess Safety, Tolerability and Preliminary Efficacy of BKM120, PI3K Kinase Inhibitor, With	Keine Ergebnisse

	Advanced https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01396499	Leukemias;	
278	NCT03186118; Pilot Study of T-APCs Following CAR T Cell Immunotherapy for CD19+ Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03186118		Keine Ergebnisse
279	NCT01049113; Safety Study of ON 013105 in Lymphoma and Acute Lymphoid Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01049113		Keine Ergebnisse
280	NCT02924753; The Safety and Efficacy of CART-19 Cells in B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia (B-ALL).; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02924753		Keine Ergebnisse
281	NCT00005064; PS-341 in Treating Patients With Refractory or Relapsed Acute Myeloid Leukemia, Acute Lymphoblastic Leukemia, Chronic Myeloid Leukemia in Blast Phase, or Myelodysplastic Syndrome; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00005064		Keine Ergebnisse
282	NCT01116193; Repeat-dose Study of Lenalidomide (Revlimid [®]) Plus Dexamethasone in Patients With Lymphoblastic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01116193		Keine Ergebnisse
283	NCT00251368; Multicenter Study of 9-Aminocamptothecin (9-AC) in Patients With Refractory Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00251368		Keine Ergebnisse
284	NCT02141828; A Phase 1 Dose Escalation and Expanded Cohort Study of EPZ-5676 in the Treatment of Pediatric Patients With Relapsed/Refractory Leukemias Bearing a Rearrangement of the MLL Gene; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02141828		Keine Ergebnisse
285	NCT00064090; 3-AP and Cytarabine in Treating Patients With Hematologic Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00064090		Keine Ergebnisse
286	NCT03147612; Study of the Combination of Low-Intensity Chemotherapy and Ponatinib in Patients With Philadelphia Chromosome (Ph)-Positive and/or BCR-ABL Positive Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03147612		Keine Ergebnisse
287	NCT03366350; Anti-CD19 CAR-T Therapy Bridging to HSCT for CD19+ B-Cell Malignancies; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03366350		Keine Ergebnisse
288	NCT00439296; ABT-751 With Chemotherapy for Relapsed Pediatric ALL; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00439296		Keine Ergebnisse
289	NCT01279707; Monoclonal Antibodies in Recurrent or Refractory B Cell Acute Lymphoblastic Leukaemia (ALL) (MARALL); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01279707		Keine Ergebnisse

290	NCT00109707; A Study of Oral AMN107 in Adults With Chronic Myelogenous Leukemia (CML) or Other Blood Related Cancers; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00109707	Keine Ergebnisse
291	NCT03185494; Treatment of Relapsed and/or Chemotherapy Refractory B-cell Malignancy by Tandem CAR T Cells Targeting CD19 and CD22; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03185494	Keine Ergebnisse
292	NCT02071927; Study of the Glutaminase Inhibitor CB-839 in Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02071927	Keine Ergebnisse
293	NCT01684150; A Phase 1, Open-Label, Dose-Escalation & Expanded Cohort, Continuous IV Infusion, Multi-center Study of the Safety, Tolerability, PK & PD of EPZ-5676 in Treatment Relapsed/Refractory Patients With Leukemias Involving; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01684150	Keine Ergebnisse
294	NCT03097770; Treatment of Relapsed and/or Chemotherapy Refractory B-cell Malignancy by Tandem CAR T Cells Targeting CD19 and CD20; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03097770	Keine Ergebnisse
295	NCT01864889; Treatment of Relapsed and/or Chemotherapy Refractory B-cell Malignancy by CART19; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01864889	Keine Ergebnisse
296	NCT01363817; Study to Evaluate the Safety and Tolerability of Weekly Intravenous (IV) Doses of BMS-906024 in Subjects With Acute T-cell Lymphoblastic Leukemia or T-cell Lymphoblastic Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01363817	Keine Ergebnisse
297	NCT01044069; Precursor B Cell Acute Lymphoblastic Leukemia (B-ALL) Treated With Autologous T Cells Genetically Targeted to the B Cell Specific Antigen CD19; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01044069	Keine Ergebnisse
298	NCT00042341; Phase II Study of Clofarabine in Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00042341	Keine Ergebnisse
299	NCT01219816; Multi-centric Study; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01219816	Keine Ergebnisse
300	NCT02935257; Immunotherapy for High Risk/Relapsed CD19+ Acute Lymphoblastic Leukaemia Using CAR T-cells to Target CD19; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02935257	Keine Ergebnisse
301	NCT00357708; Vorinostat and Decitabine in Treating Patients With Relapsed, Refractory, or Poor-Prognosis Hematologic Cancer or Other Diseases; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00357708	Keine Ergebnisse
302	NCT03423706; Clinical Studies of New Model Haploidentical Hematopoietic Stem Cell Transplantation; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03423706	Keine Ergebnisse
303	NCT01167166; Safety and Efficacy of 72-hour and 120-hour Infusion of Rigosertib in Acute Myeloid Leukemia (AML) and	Keine Ergebnisse

	Acute Lymphoid Leukemia (ALL); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01167166	
304	NCT02159495; Genetically Modified T-cell Immunotherapy in Treating Patients With Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia and Persistent/Recurrent Blastic Plasmacytoid Dendritic Cell Neoplasm; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02159495	Keine Ergebnisse
305	NCT00003619; Combination Chemotherapy Followed By Peripheral Stem Cell Transplantation or Isotretinoin in Treating Patients With Acute Myeloid Leukemia, Myelodysplastic Syndrome, or Acute Lymphocytic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003619	Keine Ergebnisse
306	NCT01842672; Mitoxantrone and Clofarabine for Treatment of Recurrent NHL or Acute Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01842672	Keine Ergebnisse
307	NCT00002912; Combination Chemotherapy Plus PSC-833 in Treating Children With Refractory or Relapsed Acute Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002912	Keine Ergebnisse
308	NCT00459212; GTI-2040 in Treating Patients With Relapsed, Refractory, or High-Risk Acute Leukemia, High-Grade Myelodysplastic Syndromes, or Refractory or Blastic Phase Chronic Myelogenous Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00459212	Keine Ergebnisse
309	NCT00697671; Pilot Study of Haploidentical Natural Killer Cell Infusions for Poor Prognosis Non-AML Hematologic Malignancies; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00697671	Keine Ergebnisse
310	NCT02328950; A 5 Day Course of Fludarabine and Cytarabine Followed by Full Intensity Allogeneic Stem Cell Transplantation (FA5-Bucy) in Treating Patients With High-risk, Recurrent or Refractory Acute Leukemia and Advanced Myelodysplastic Syndrome; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02328950	Keine Ergebnisse
311	NCT01520922; Ofatumumab Plus Bendamustine in Frontline and Relapsed Chronic Lymphocytic Leukaemia (CLL); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01520922	Andere Population
312	NCT02281279; Rituximab, Romidepsin, and Lenalidomide in Treating Patients With Recurrent or Refractory B-cell Non-Hodgkin Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02281279	Keine Ergebnisse
313	NCT03291444; CAR-T Cells Combined With Peptide Specific Dendritic Cell in Relapsed/Refractory Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03291444	Keine Ergebnisse
314	NCT00217646; Sorafenib in Treating Patients With Refractory or Relapsed Acute Leukemia, Myelodysplastic Syndromes, or Blastic Phase Chronic Myelogenous Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00217646	Keine Ergebnisse

315	NCT01685606; Study of Infusion of Blood Cells (Lymphocytes) to Stimulate the Immune System to Fight Leukemia/Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01685606	Keine ausreichenden Ergebnisse
316	NCT00003079; Bryostatın 1 and High Dose Cytarabine in Treating Patients With Refractory or Relapsed Leukemia or Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003079	Keine Ergebnisse
317	NCT01943682; Safety Study of CPX-351 in Children With Relapsed Leukemia or Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01943682	Keine Ergebnisse
318	NCT00145613; Haploidentical Stem Cell Transplant for Treatment Refractory Hematological Malignancies; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00145613	Keine Ergebnisse
319	NCT01826214; Study of Efficacy and Safety of LDE225 in Adult Patients With Relapsed/Refractory Acute Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01826214	Andere Population
320	NCT00143559; Stem Cell Transplantation as Immunotherapy for Hematologic Malignancies; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00143559	Keine Ergebnisse
321	NCT00003230; Paclitaxel in Treating Patients With Refractory or Recurrent Acute Leukemia or Chronic Myelogenous Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003230	Keine Ergebnisse
322	NCT02089230; MEK Inhibitor 162 Relapsed and/or Refractory Acute Myeloid Leukemia (AML) and Poor Prognosis, Not Suitable for or Unwilling to Receive Standard Therapy; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02089230	Keine Ergebnisse
323	NCT01094860; Pharmacokinetic (PK) and Pharmacodynamic (PD) Study of Nelarabine in Patients With Relapsed/Refractory Lymphoid Malignancies; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01094860	Keine Ergebnisse
324	NCT00004009; R115777 in Treating Patients With Refractory or Recurrent Acute Leukemia or Chronic Myelogenous Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00004009	Keine Ergebnisse
325	NCT00003693; Dolastatin 10 in Treating Patients With Refractory or Relapsed Acute Leukemia, Myelodysplastic Syndrome, or Chronic Myelogenous Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003693	Keine Ergebnisse
326	NCT00104923; Fenretinide in Treating Patients With Refractory or Relapsed Hematologic Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00104923	Keine Ergebnisse
327	NCT00003885; Arsenic Trioxide in Treating Patients With Recurrent or Refractory Acute Leukemia, Chronic Myeloid Leukemia, Myelodysplasia, Lymphoma, or Myeloma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003885	Keine Ergebnisse

328	NCT00015925; MS-275 in Treating Patients With Hematologic Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00015925	Keine Ergebnisse
329	NCT00079378; Decitabine and Valproic Acid in Treating Patients With Refractory or Relapsed Acute Myeloid Leukemia or Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00079378	Keine Ergebnisse
330	NCT00548847; Immunotherapy for Acute Myeloid Leukemia (AML), Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL), Blast Phase Chronic Myelogenous Leukemia (BP CML), and Myelodysplastic Syndrome (MDS) Relapse After Allogeneic Transplantation; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00548847	Keine populations-spezifischen Ergebnisse
331	NCT00873093; Bortezomib and Combination Chemotherapy in Treating Young Patients With Relapsed Acute Lymphoblastic Leukemia or Lymphoblastic Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00873093	Andere Population
332	NCT00096135; Combination Chemotherapy and Radiation Therapy in Treating Patients With Acute Lymphoblastic Leukemia That Has Relapsed in the CNS or Testes; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00096135	Beobachtungsdauer bzw. -zeitpunkt unklar bzw. ungeeignet
333	NCT00098839; Chemoimmunotherapy With Epratuzumab in Relapsed Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00098839	Andere Intervention
334	NCT00381680; Low-Dose or High-Dose Vincristine and Combination Chemotherapy in Treating Young Patients With Relapsed B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00381680	Beobachtungsdauer bzw. -zeitpunkt unklar bzw. ungeeignet
335	NCT00495079; Safety and Efficacy of Marqibo in Relapsed Acute Lymphoblastic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00495079	Andere Population
336	NCT00941928; Haploidentical Natural Killer (NK) Cells With Epratuzumab for Relapsed Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00941928	Beobachtungsdauer bzw. -zeitpunkt unklar bzw. ungeeignet
337	NCT00317642; A Study of Clofarabine and Cytarabine for Older Patients With Relapsed or Refractory Acute Myelogenous Leukemia (AML)(CLASSIC I); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00317642	Andere Population
338	NCT01029366; CART19 to Treat B-Cell Leukemia or Lymphoma That Are Resistant or Refractory to Chemotherapy; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01029366	Andere Population
339	NCT00382109; Tacrolimus and Methotrexate With or Without Sirolimus in Preventing Graft-Versus-Host Disease in Young Patients Undergoing Donor Stem Cell Transplant for Acute	Andere Population

	Lymphoblastic Leukemia in Complete Remission; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00382109	
340	NCT00176462; CINJALL: Treatment for Children With Acute Lymphocytic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00176462	Andere Therapielinie
341	NCT00306202; Study of Dasatinib in Children and Adolescents With Relapsed or Refractory Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00306202	Andere Population
342	NCT00837200; Oncaspar/Doxil/Decadron in Patients With Refractory Lymphoid Malignancies; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00837200	Andere Population
343	NCT00036738; Fludarabine Phosphate and Total-Body Irradiation Followed by Donor Peripheral Blood Stem Cell Transplant in Treating Patients With Acute Lymphoblastic Leukemia or Chronic Myelogenous Leukemia That Has Responded to Treatment With Imatinib Mesylate, Dasatinib, or Nilotinib; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00036738	Keine populations-spezifischen Ergebnisse
344	NCT00659425; CAT-8015 in Children, Adolescents and Young Adults With Acute Lymphoblastic Leukemia or Non-Hodgkin's Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00659425	Andere Intervention
345	NCT00859586; Mismatched Donor Lymphocyte Infusions for Relapsed Disease Following Allogeneic Stem Cell Transplantation; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00859586	Keine populations-spezifischen Ergebnisse
346	NCT00582816; Haploidentical Transplant With NK Cell Infusion for Pediatric Acute Leukemia and Solid Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00582816	Keine populations-spezifischen Ergebnisse
347	NCT01258998; Study of Akt Inhibitor MK2206 in Patients With Relapsed Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01258998	Andere Population
348	NCT00792948; Combination Chemotherapy With or Without Donor Stem Cell Transplant in Treating Patients With Acute Lymphoblastic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00792948	Keine populations-spezifischen Ergebnisse
349	NCT01326728; Relapsed Malignant Blood Cancer After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01326728	Andere Population
350	NCT00109837; S0333 Combination Chemotherapy in Treating Patients With Newly Diagnosed Acute Lymphoblastic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00109837	Andere Population
351	NCT00500240; Effect of Tight Control of Blood Glucose During Hyper-CVAD Chemotherapy For Acute Lymphocytic Leukemia (ALL); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00500240	Andere Population
352	NCT01036009; A Study of Withdrawal of Immunosuppression and Donor Lymphocyte Infusions Following Allogeneic Transplant for	Andere Population

	Pediatric Hematologic Malignancies; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01036009	
353	NCT00068718; Donor Lymphocyte Infusion in Treating Patients With Persistent, Relapsed, or Progressing Cancer After Donor Hematopoietic Cell Transplant; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00068718	Keine populations-spezifischen Ergebnisse
354	NCT00702403; Nilotinib and Imatinib Mesylate After Donor Stem Cell Transplant in Treating Patients With ALL or CML; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00702403	Keine populations-spezifischen Ergebnisse
355	NCT00526292; Chemotherapy and a Donor Natural Killer Cell Infusion in Treating Patients With Relapsed or Persistent Leukemia or Myelodysplastic Syndrome After a Donor Stem Cell Transplant; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00526292	Keine populations-spezifischen Ergebnisse
356	NCT01532635; A Two-Step Approach to Bone Marrow Transplant Using Cells From Two Partially-Matched Relatives; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01532635	Keine populations-spezifischen Ergebnisse
357	NCT02238925; An Open Label Phase II Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Assessment of the Potential for QTc Prolongation Following First Induction Treatment With CPX-351 (Cytarabine:Daunorubicin) Liposome Injection in Acute Leukemias and MDS Patients; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02238925	Keine populations-spezifischen Ergebnisse
358	NCT00844298; Nilotinib and Combination Chemotherapy in Treating Patients With Newly Diagnosed Acute Lymphoblastic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00844298	Anderer Studientyp
359	NCT01231412; Graft-Versus-Host Disease Prophylaxis in Treating Patients With Hematologic Malignancies Undergoing Unrelated Donor Peripheral Blood Stem Cell Transplant; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01231412	Anderer Studientyp
360	NCT00039377; Chemotherapy, Imatinib Mesylate, and Peripheral Stem Cell Transplantation in Treating Patients With Newly Diagnosed Acute Lymphoblastic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00039377	Anderer Studientyp
361	NCT00918333; Panobinostat and Everolimus in Treating Patients With Recurrent Multiple Myeloma, Non-Hodgkin Lymphoma, or Hodgkin Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00918333	Anderer Studientyp
362	NCT01461538; Brentuximab Vedotin in Patients With CD30-positive Nonlymphomatous Malignancies; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01461538	Keine populations-spezifischen Ergebnisse
363	NCT02419469; Augmented Berlin-Frankfurt-Munster Therapy Plus Ofatumumab for Young Adults With Acute Lymphoblastic Leukemia or Lymphoblastic Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02419469	Anderer Studientyp

364	NCT00373529; A Study of Clofarabine for Older Patients With Newly Diagnosed Acute Myelogenous Leukemia (AML) (CLASSIC II); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00373529	Andere Population
365	NCT00137111; Therapy for Newly Diagnosed Patients With Acute Lymphoblastic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00137111	Andere Population
366	NCT01888952; Phase 0/1 Biomarker and Pharmacodynamic Study of Roflumilast in Patients With Advanced B-Cell Hematologic Malignancies (CTRC# 13-0013); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01888952	Keine populations-spezifischen Ergebnisse
367	NCT00040846; Alemtuzumab, Fludarabine Phosphate, and Low-Dose Total Body Irradiation Before Donor Stem Cell Transplantation in Treating Patients With Hematological Malignancies; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00040846	Andere Population
368	NCT00378534; Methods to Enhance the Safety and Effectiveness of Stem Cell Transplants; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00378534	Keine populations-spezifischen Ergebnisse
369	NCT01643668; Busulfan/Clofarabine + Allogeneic Stem Cell Transplantation; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01643668	Andere Population
370	NCT00038610; Study of Hyper-CVAD Plus Imatinib Mesylate for Philadelphia-Positive Acute Lymphocytic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00038610	Andere Population
371	NCT00467961; Stem Cell Transplantation for Patients With Cancers of the Blood; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00467961	Keine populations-spezifischen Ergebnisse
372	NCT00795886; Rapamycin for Immunosuppression and B Cell Modulation Post Stem Cell Transplant for Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00795886	Andere Population
373	NCT00089011; Tacrolimus and Mycophenolate Mofetil in Preventing Graft-Versus-Host Disease in Patients Who Have Undergone Total-Body Irradiation With or Without Fludarabine Phosphate Followed by Donor Peripheral Blood Stem Cell Transplant for Hematologic Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00089011	Andere Population
374	NCT01207388; Confirmatory Phase II Study of Blinatumomab (MT103) in Patients With Minimal Residual Disease of B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01207388	Andere Population
375	NCT00560794; Phase II Study of the BiTE® Blinatumomab (MT103) in Patients With Minimal Residual Disease of B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00560794	Andere Population
376	NCT00134004; Fludarabine, Cyclophosphamide, and Total-Body Irradiation in Treating Patients Who Are Undergoing a Donor Bone	Keine populations-spezifischen Ergebnisse

	Marrow Transplant for Hematologic Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00134004	
377	NCT01838642; Ponatinib for Advanced Medullary Thyroid Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01838642	Andere Population
378	NCT00777036; A Phase II Study of Dasatinib in Children and Adolescents With Newly Diagnosed Chronic Phase CML or With Ph+ Leukemias Resistant or Intolerant to Imatinib; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00777036	Andere Population
379	NCT00448357; Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation for Patients With Busulfex-based Regimen; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00448357	Andere Population
380	NCT00118352; Alemtuzumab, Fludarabine Phosphate, and Total-Body Irradiation Followed by Cyclosporine and Mycophenolate Mofetil in Treating Patients Who Are Undergoing Donor Stem Cell Transplant for Hematologic Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00118352	Andere Population
381	NCT01184885; A Pilot Study to Determine the Safety and Tolerability of Sirolimus Given With Hyper-CVAD Chemotherapy; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01184885	Keine populations-spezifischen Ergebnisse
382	NCT01188798; Methotrexate or Pentostatin for Graft-versus-host Disease Prophylaxis in Risk-adapted Allogeneic Bone Marrow Transplantation for Hematologic Malignancies; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01188798	Andere Population
383	NCT00658411; Deferoxamine for Iron Overload Before Allogeneic Stem Cell Transplantation; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00658411	Andere Population
384	NCT00408681; Lithium Carbonate in Treating Patients With Acute Intestinal Graft-Versus-Host-Disease (GVHD) After Donor Stem Cell Transplant; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00408681	Andere Population
385	NCT01419795; Lenalidomide With or Without Rituximab in Treating Patients With Progressive or Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia, Small Lymphocytic Lymphoma, Prolymphocytic Leukemia, or Non-Hodgkin Lymphoma Previously Treated With Donor Stem Cell Transplant; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01419795	Andere Population
386	NCT00720109; Dasatinib and Combination Chemotherapy in Treating Young Patients With Newly Diagnosed Acute Lymphoblastic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00720109	Andere Population
387	NCT00856388; Fludarabine Phosphate, Melphalan, Total-Body Irradiation, Donor Stem Cell Transplant in Treating Patients With Hematologic Cancer or Bone Marrow Failure Disorders; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00856388	Keine populations-spezifischen Ergebnisse

388	NCT00145626; HLA-Nonidentical Stem Cell and Natural Killer Cell Transplantation for Children Less the Two Years of Age With Hematologic Malignancies; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00145626	Keine populations-spezifischen Ergebnisse
389	NCT01350245; Bone Marrow Transplantation of Patients in Remission Using Partially Matched Relative Donor; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01350245	Keine populations-spezifischen Ergebnisse
390	NCT00448201; Reduced-Intensity Busulfan and Fludarabine With or Without Antithymocyte Globulin Followed by Donor Stem Cell Transplant in Treating Patients With Hematologic Cancer or Other Disease; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00448201	Andere Population
391	NCT00617929; Antithymocyte Globulin, Clofarabine, and Rituximab in Treating Patients After an Unsuccessful Stem Cell Transplant; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00617929	Keine populations-spezifischen Ergebnisse
392	NCT00719849; Donor Umbilical Cord Blood Transplant in Treating Patients With Advanced Hematological Cancer or Other Disease; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00719849	Andere Population
393	NCT01233921; Palifermin in Preventing Chronic Graft-Versus-Host Disease in Patients Who Have Undergone Donor Stem Cell Transplant for Hematologic Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01233921	Andere Population
394	NCT01076270; Plerixafor and Filgrastim For Mobilization of Donor Peripheral Blood Stem Cells Before A Donor Peripheral Blood Stem Cell Transplant in Treating Patients With Hematologic Malignancies; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01076270	Anderer Studientyp
395	NCT00049504; Haploidentical Donor Bone Marrow Transplant in Treating Patients With High-Risk Hematologic Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00049504	Keine populations-spezifischen Ergebnisse
396	NCT01427881; Cyclophosphamide for Prevention of Graft-Versus-Host Disease After Allogeneic Peripheral Blood Stem Cell Transplantation in Patients With Hematological Malignancies; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01427881	Andere Population
397	NCT00795769; Ondansetron in Preventing Nausea and Vomiting in Patients Undergoing Stem Cell Transplant; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00795769	Andere Population
398	NCT00387426; Sunitinib in Treating Patients With Idiopathic Myelofibrosis; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00387426	Andere Population
399	NCT00391989; Treatment of Adult Ph+ LAL With BMS-354825; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00391989	Andere Population
400	NCT00245037; Busulfan, Fludarabine, and Total-Body Irradiation in Treating Patients Who Are Undergoing a Donor Stem Cell Transplant for Hematologic Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00245037	Keine populations-spezifischen Ergebnisse

401	NCT00075478; Total-Body Irradiation With or Without Fludarabine Phosphate Followed By Donor Stem Cell Transplant in Treating Patients With Hematologic Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00075478	Andere Population
402	NCT01273766; Deferasirox in Treating Iron Overload Caused By Blood Transfusions in Patients With Hematologic Malignancies; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01273766	Andere Population
403	NCT00589563; Sirolimus, Tacrolimus, and Antithymocyte Globulin in Preventing Graft-Versus-Host Disease in Patients Undergoing a Donor Stem Cell Transplant For Hematological Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00589563	Andere Population
404	NCT01930162; Safety and Tolerability of HSC835 in Patients With Hematological Malignancies Undergoing Single Umbilical Cord Blood Transplant; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01930162	Andere Intervention
405	NCT00450450; Donor Bone Marrow Transplant With or Without G-CSF in Treating Young Patients With Hematologic Cancer or Other Diseases; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00450450	Keine populations-spezifischen Ergebnisse
406	NCT01529827; Fludarabine Phosphate, Melphalan, and Low-Dose Total-Body Irradiation Followed by Donor Peripheral Blood Stem Cell Transplant in Treating Patients With Hematologic Malignancies; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01529827	Keine populations-spezifischen Ergebnisse
407	NCT00309907; Etanercept in Treating Young Patients With Idiopathic Pneumonia Syndrome After Undergoing a Donor Stem Cell Transplant; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00309907	Andere Population
408	NCT01305200; Supersaturated Calcium Phosphate Rinse in Preventing Oral Mucositis in Young Patients Undergoing Autologous or Donor Stem Cell Transplant; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01305200	Andere Population
409	NCT01158118; Plerixafor and Sargramostim (GM-CSF) for Mobilization of Allogeneic Sibling Donors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01158118	Andere Population
410	NCT00105001; Tacrolimus and Mycophenolate Mofetil With or Without Sirolimus in Preventing Acute Graft-Versus-Host Disease in Patients Who Are Undergoing Donor Stem Cell Transplant for Hematologic Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00105001	Andere Population
411	NCT00412360; Single vs Double Umbilical Cord Blood Transplants in Children With High Risk Leukemia and Myelodysplasia (BMT CTN 0501); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00412360	Andere Population
412	NCT00406393; Sirolimus/Tacrolimus Versus Tacrolimus/Methotrexate for Preventing Graft-Versus-Host Disease (GVHD) (BMT CTN 0402); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00406393	Andere Population

413	NCT01030718; Rollover Study of BMS-354825 in Patients With CML and Ph+ALL; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01030718	Andere Population
414	NCT00400946; Treatment of Acute Lymphoblastic Leukemia in Children; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00400946	Andere Population
415	NCT00281879; Donor Stem Cell Transplant or Donor White Blood Cell Infusions in Treating Patients With Hematologic Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00281879	Keine populations-spezifischen Ergebnisse
416	NCT00968864; T-cell Depleted Alternative Donor Transplantation; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00968864	Andere Population
417	NCT00555048; Alemtuzumab, Busulfan, and Cyclophosphamide Followed By a Donor Stem Cell Transplant in Treating Patients With Hematologic Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00555048	Anderer Studientyp
418	NCT00089076; MDX-010 in Treating Patients With Recurrent or Refractory Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00089076	Andere Population
419	NCT00290472; CCI-779 in Treating Patients With Recurrent or Refractory B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma or Chronic Lymphocytic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00290472	Andere Population
420	NCT01110135; Bendamustine Hydrochloride, Etoposide, Dexamethasone, and Filgrastim For Peripheral Blood Stem Cell Mobilization in Treating Patients With Refractory or Recurrent Lymphoma or Multiple Myeloma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01110135	Andere Population
421	NCT00295880; Donor Umbilical Cord Blood Transplant By Injection Into the Bone Marrow in Treating Patients With Hematologic Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00295880	Andere Population
422	NCT00608517; Treatment of Single or Double Umbilical Cord Trans + Graft-versus-host Disease (GVHD) Prophylaxis w/ Tacrolimus & Mycophenolate Mofetil; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00608517	Andere Population
423	NCT00255684; Fludarabine, Cyclophosphamide, and Total-Body Irradiation Followed by Cyclosporine and Mycophenolate Mofetil in Treating Patients Who Are Undergoing a Donor Umbilical Cord Blood Transplant for Hematologic Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00255684	Keine populations-spezifischen Ergebnisse
424	NCT01246206; Tacrolimus and Thymoglobulin, as GvHD Prophylaxis in Patients Undergoing Related Donor HCT; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01246206	Andere Population
425	NCT01116232; Sirolimus, Tacrolimus, Thymoglobulin and Rituximab as Graft-versus-Host-Disease Prophylaxis in Patients Undergoing Haploidentical and HLA Partially Matched Donor	Andere Population

	Hematopoietic Cell Transplantation; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01116232	
426	NCT00027560; Melphalan, Fludarabine, and Alemtuzumab Followed by Peripheral Stem Cell Transplant in Treating Patients With Hematologic Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00027560	Keine populations-spezifischen Ergebnisse
427	NCT00719563; American Ginseng in Treating Patients With Fatigue Caused by Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00719563	Andere Population
428	NCT00619645; Donor Peripheral Stem Cell Transplant, Fludarabine, and Busulfan in Treating Patients With Hematologic Cancers; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00619645	Keine populations-spezifischen Ergebnisse
429	NCT00538850; Fentanyl Sublingual Spray in Treating Patients With Breakthrough Cancer Pain; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00538850	Andere Population
430	NCT00611351; Busulfan, Cyclophosphamide, and Antithymocyte Globulin Followed by Donor Stem Cell Transplant in Treating Patients With Hematologic Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00611351	Andere Population
431	NCT00054327; Donor Stem Cell Transplant in Treating Patients With Hematologic Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00054327	Keine populations-spezifischen Ergebnisse
432	NCT00293384; Aprepitant, Granisetron, & Dexamethasone in Preventing Nausea & Vomiting in Pts. Receiving Cyclophosphamide Before a Stem Cell Transplant; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00293384	Andere Population
433	NCT00929695; Low-Dose Prednisone or Methylprednisolone in Treating Patients With Newly Diagnosed Acute Graft-versus-Host Disease; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00929695	Andere Population
434	NCT01789255; Vorinostat, Tacrolimus, and Methotrexate in Preventing GVHD After Stem Cell Transplant in Patients With Hematological Malignancies; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01789255	Andere Population
435	NCT00923910; Wilm's Tumor 1 Protein Vaccine to Treat Cancers of the Blood; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00923910	Anderer Studientyp
436	NCT00726830; Methadone, Morphine, or Oxycodone in Treating Pain in Patients With Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00726830	Andere Population
437	NCT00666211; Opioid Titration Order Sheet or Standard Care in Treating Patients With Cancer Pain; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00666211	Andere Population

438	NCT00096161; Pentostatin and Lymphocyte Infusion in Preventing Graft Rejection in Patients Who Have Undergone Donor Stem Cell Transplant; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00096161	Andere Population
439	NCT00248547; Aprepitant in Preventing Nausea and Vomiting in Patients Who Are Undergoing a Stem Cell Transplant; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00248547	Andere Population
440	NCT01745913; Randomized HaploCord Blood Transplantation vs. Double Umbilical Cord Blood Transplantation for Hematologic Malignancies; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01745913	Keine populations-spezifischen Ergebnisse
441	NCT01474681; Safety and Tolerability of HSC835 in Patients With Hematological Malignancies; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01474681	Andere Intervention
442	NCT00176839; Stem Cell Transplantation for Hematological Malignancies; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00176839	Keine populations-spezifischen Ergebnisse
443	NCT00079391; Stem Cell Transplantation and T-Cell Add-Back to Treat Bone Marrow Malignancies; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00079391	Keine populations-spezifischen Ergebnisse
444	NCT00513474; Rasburicase in Preventing Graft-Versus-Host Disease in Patients With Hematologic Cancer or Other Disease Undergoing Donor Stem Cell Transplant; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00513474	Andere Population
445	NCT00809276; Allo BMT Using Matched Related/Unrelated Donors With FluBu and HiCY; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00809276	Andere Population
446	NCT01499147; Fludarabine Based Conditioning for Allogeneic Transplantation for Advanced Hematologic Malignancies; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01499147	Keine populations-spezifischen Ergebnisse
447	NCT00416624; Epoetin Alfa or Darbepoetin Alfa in Treating Patients With Anemia Caused by Chemotherapy; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00416624	Andere Population
448	NCT00661999; Darbepoetin Alfa With or Without Iron in Treating Anemia Caused By Chemotherapy in Patients With Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00661999	Andere Population
449	NCT01519648; A Russian Prospective Observational Study of Invasive Fungal Infections in Patients With Acute Leukemia and Hematopoietic Stem Cell Transplantation; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01519648	Andere Population
450	NCT00060424; Fludarabine Phosphate and Total-Body Irradiation Before Donor Peripheral Blood Stem Cell Transplant in Treating Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00060424	Andere Population

451	NCT00818961; Donor Stem Cell Transplant in Treating Patients With High-Risk Hematologic Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00818961	Andere Population
452	NCT00782379; Combination Chemotherapy, Donor Stem Cell Transplant, Tacrolimus, Mycophenolate Mofetil, and Cyclophosphamide in Treating Patients With Hematologic Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00782379	Keine populations-spezifischen Ergebnisse
453	NCT00167180; Post Transplant Donor Lymphocyte Infusion; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00167180	Andere Population
454	NCT00566696; Mismatched Family Member Donor Transplantation for Children and Young Adults With High Risk Hematological Malignancies; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00566696	Keine populations-spezifischen Ergebnisse
455	NCT00651261; Daunorubicin, Cytarabine, and Midostaurin in Treating Patients With Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00651261	Andere Population
456	NCT01050946; Hematopoietic Stem Cell Transplantation (HSCT) Using CD34 Selected Mismatched Related Donor and One Umbilical Cord Unit; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01050946	Anderer Studientyp
457	NCT00949117; Cyproheptadine Hydrochloride and Nutritional Supplementation in Treating Young Patients With Weight Loss With Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00949117	Andere Population
458	NCT00450983; Donor Peripheral Stem Cell Transplant and Donor Natural Killer Cell Transplant After Total-Body Irradiation, Thiotepa, Fludarabine, and Muromonab-CD3 in Treating Patients With Leukemia or Other Blood Diseases; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00450983	Anderer Studientyp
459	NCT00864227; Evaluating the Safety and Effectiveness of an Umbilical Cord Blood Stem Cell Transplant (BMT CTN 0604); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00864227	Andere Population
460	NCT00849147; Bone Marrow Transplant From Partially Matched Donors and Nonmyeloablative Conditioning for Blood Cancers (BMT CTN 0603); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00849147	Andere Population
461	NCT00794820; Fludarabine, Cyclophosphamide, and Rituximab - High Dose Frontline; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00794820	Andere Population
462	NCT01050764; Haploidentical Allogeneic Transplant With Post-transplant Infusion of Regulatory T-cells; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01050764	Keine populations-spezifischen Ergebnisse
463	NCT01769222; Ipilimumab and Local Radiation Therapy in Treating Patients With Recurrent Melanoma, Non-Hodgkin Lymphoma, Colon, or Rectal Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01769222	Keine populations-spezifischen Ergebnisse

464	NCT00288067; Fenretinide and Rituximab in Treating Patients With B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00288067	Keine populations-spezifischen Ergebnisse
465	NCT00393380; Study of Parathyroid Hormone Following Sequential Cord Blood Transplantation From an Unrelated Donor; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00393380	Andere Population
466	NCT00185679; Haploid Allogeneic Transplant Using the CliniMACS System; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00185679	Andere Population
467	NCT00241358; Study Evaluating AMD3100 for Transplantation of Sibling Donor Stem Cells in Patients With Hematological Malignancies; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00241358	Keine populations-spezifischen Ergebnisse
468	NCT01027000; Donor Stem Cell Transplant in Treating Patients With High-Risk Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01027000	Andere Population
469	NCT03573700; Evaluation of CD19-Specific CAR Engineered Autologous T-Cells for Treatment of Relapsed/Refractory CD19+ Acute Lymphoblastic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03573700	Keine Ergebnisse
470	NCT03544021; CART-19 FOR Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia(ALL); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03544021	Keine Ergebnisse
471	NCT03515200; Treatment With Combination Chemotherapy for Relapsed or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03515200	Keine Ergebnisse
472	NCT02618109; Identification of New Immune Factors Specific of Relapse in Childhood B Lineage Acute Lymphoblastic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02618109	Keine Ergebnisse
473	NCT03518112; Low-Intensity Chemotherapy and Blinatumomab in Patients With Philadelphia Chromosome Negative Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03518112	Keine Ergebnisse
474	NCT03504644; Venetoclax and Vincristine Liposomal in Treating Patients With Relapsed or Refractory T-cell or B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03504644	Keine Ergebnisse
475	NCT03000335; Evaluation of ProALL miRs in Blood Specimen for Prediction of ALL Relapse Risk; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03000335	Keine Ergebnisse
476	NCT01860937; T-Lymphocytes Genetically Targeted to the B-Cell Specific Antigen CD19 in Pediatric and Young Adult Patients With Relapsed B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01860937	Keine Ergebnisse

477	NCT03545659; Childhood Acute Lymphoblastic Leukaemia: Follow-Up; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03545659	Keine Ergebnisse
478	NCT03559413; Patient-individualized Peptide Vaccination Based on Tumor-specific Mutations in Children and Young Adults With Primary/Relapsed ALL; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03559413	Keine Ergebnisse
479	NCT03512405; Pembrolizumab and Blinatumomab in Treating Participants With Recurrent or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03512405	Keine Ergebnisse
480	NCT02101853; Blinatumomab in Treating Younger Patients With Relapsed B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02101853	Keine Ergebnisse
481	NCT01186328; EZN-3042 Administered With Re-induction Chemotherapy in Children With Relapsed Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01186328	Keine Ergebnisse
482	NCT03574168; CD19-CAR-T Cells in Patients With R/R B-ALL; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03574168	Keine Ergebnisse
483	NCT02975687; CD19 CAR T Cells in Patients With Resistant or Refractory CD19+ Acute Lymphoblastic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02975687	Keine Ergebnisse
484	NCT00897325; Collecting and Storing Samples of Bone Marrow and Blood From Patients With Relapsed Acute Lymphoblastic Leukemia or Non-Hodgkin Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00897325	Keine Ergebnisse
485	NCT02010931; Retrospective Analysis of Survival in Adult MRD Positive Acute Lymphoblastic Leukemia Patients; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02010931	Keine Ergebnisse
486	NCT00316953; Dasatinib in Treating Young Patients With Recurrent or Refractory Solid Tumors or Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia or Chronic Myelogenous Leukemia That Did Not Respond to Imatinib Mesylate; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00316953	Keine Ergebnisse
487	NCT01614197; A Trial of Temsirolimus With Etoposide and Cyclophosphamide in Children With Relapsed Acute Lymphoblastic Leukemia and Non-Hodgkins Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01614197	Keine Ergebnisse
488	NCT00981799; Trial of Nelarabine, Etoposide and Cyclophosphamide in Relapsed T-cell ALL and T-cell LL; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00981799	Keine Ergebnisse
489	NCT00114348; ALL-REZ BFM 2002: Multi-Center Study for Children With Relapsed Acute Lymphoblastic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00114348	Keine Ergebnisse

490	NCT00002816; Combination Chemotherapy in Treating Children With Relapsed Acute Lymphoblastic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002816	Keine Ergebnisse
491	NCT00058461; Combination Chemotherapy and Rituximab in Treating Young Patients With Recurrent or Refractory Non-Hodgkin's Lymphoma or Acute Lymphoblastic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00058461	Keine Ergebnisse
492	NCT01137747; Carfilzomib in Patients With Relapsed Acute Myeloid or Acute Lymphoblastic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01137747	Keine Ergebnisse
493	NCT01743807; Phase I Study of GNKG168 in Acute Lymphoblastic Leukemia and Acute Myelogenous Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01743807	Keine Ergebnisse
494	NCT01518517; GRASPA (Erythrocytes Encapsulating L-asparaginase) in Patients With Relapse of Acute Lymphoblastic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01518517	Keine Ergebnisse
495	NCT02443831; CARPALL: Immunotherapy With CD19 CAR T-cells for CD19+ Haematological Malignancies; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02443831	Keine Ergebnisse
496	NCT00049569; Combination Chemotherapy and Imatinib Mesylate in Treating Children With Relapsed Acute Lymphoblastic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00049569	Keine Ergebnisse
497	NCT01513603; Trial of Cladribine, Cytarabine, Mitoxantrone, Filgrastim (CLAG-M) in Relapsed Acute Lymphoblastic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01513603	Keine Ergebnisse
498	NCT01403415; Tamsirolimus, Dexamethasone, Mitoxantrone Hydrochloride, Vincristine Sulfate, and Pegaspargase in Treating Young Patients With Relapsed Acute Lymphoblastic Leukemia or Non-Hodgkin Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01403415	Keine Ergebnisse
499	NCT01683279; A Pediatric Trial of Genetically Modified Autologous T Cells Directed Against CD19 for Relapsed CD19+ Acute Lymphoblastic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01683279	Keine Ergebnisse
500	NCT01802814; International Study for Treatment of Standard Risk Childhood Relapsed ALL 2010; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01802814	Keine Ergebnisse
501	NCT00107354; Cellular Adoptive Immunotherapy in Treating Patients With Acute Myeloid Leukemia, Acute Lymphoblastic Leukemia, or Myelodysplastic Syndromes That Relapsed After Donor Stem Cell Transplant; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00107354	Keine Ergebnisse

502	NCT01625143; Studying Genes in Samples From Younger Patients With Relapsed Acute Lymphoblastic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01625143	Keine Ergebnisse
503	NCT01470924; Acute Lymphoblastic Leukemia Relapse in Sweden 2003-2007; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01470924	Keine Ergebnisse
504	NCT00002638; Combination Chemotherapy Followed by Peripheral Stem Cell Transplantation in Treating Children With Relapsed Acute Lymphocytic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002638	Keine Ergebnisse
505	NCT00003933; Diagnostic Study of Gene Alterations in Children Who Have Been Treated for Relapsed Acute Lymphocytic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003933	Keine Ergebnisse
506	NCT02879643; Vincristine Sulfate Liposome Injection (Marqibo®) in Combination With UK ALL R3 Induction Chemotherapy for Children, Adolescents, and Young Adults With Relapsed ALL; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02879643	Keine Ergebnisse
507	NCT00003997; 6-Hydroxymethylacylfulvene in Treating Patients With Refractory Myelodysplastic Syndrome, Acute Myeloid Leukemia, Acute Lymphocytic Leukemia, or Blastic Phase Chronic Myelogenous Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003997	Keine Ergebnisse
508	NCT01523977; Everolimus With Multiagent Re-Induction Chemotherapy in Pediatric Patients With ALL; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01523977	Keine Ergebnisse
509	NCT01282593; Potential Role of CD9 and Implication of Motility Process in Pathogenesis of TEL/ALM1-positive ALL Relapses (LAL TEL/ALM1 and CD9).; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01282593	Keine Ergebnisse
510	NCT03233854; CD19/CD22 Chimeric Antigen Receptor T Cells and Chemotherapy in Treating Patients With Recurrent or Refractory CD19 Positive Diffuse Large B-Cell Lymphoma or B Acute Lymphoblastic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03233854	Keine Ergebnisse
511	NCT01483690; A Pilot Study of Decitabine and Vorinostat With Chemotherapy for Relapsed ALL; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01483690	Keine Ergebnisse
512	NCT00044889; Phase II Study of Clofarabine in Adult Patients With Refractory or Relapsed Acute Myelogenous Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00044889	Keine Ergebnisse
513	NCT03241940; CD19/CD22 Chimeric Antigen Receptor T Cells and Chemotherapy in Treating Children or Young Adults With Recurrent or Refractory CD19 Positive B Acute Lymphoblastic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03241940	Keine Ergebnisse

514	NCT01841333; PF-04449913 For Patients With Acute Myeloid Leukemia at High Risk of Relapse After Donor Stem Cell Transplant; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01841333	Keine Ergebnisse
515	NCT00002499; Combination Chemotherapy in Treating Children With Relapsed Acute Lymphocytic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002499	Keine Ergebnisse
516	NCT00089349; Alemtuzumab With or Without Methotrexate and Mercaptopurine in Treating Young Patients With Relapsed Acute Lymphoblastic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00089349	Keine Ergebnisse
517	NCT00874562; Rapamycin in Relapsed Acute Lymphoblastic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00874562	Keine Ergebnisse
518	NCT00199108; Treatment of Acute Lymphoblastic Leukemia or Aggressive Lymphoma With Relapse in Central Nervous System With Depocyt; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00199108	Keine Ergebnisse
519	NCT03559439; CD19-targeting CAR T Cells in Relapsed or Refractory CD19 Positive B-cell Malignancies; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03559439	Keine Ergebnisse
520	NCT00763763; Imatinib Mesylate With Vincristine and Dexamethasone in Acute Lymphoblastic Leukemias With BCR-ABL Positive; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00763763	Keine Ergebnisse
521	NCT01593488; Liposomal Cytarabine in the Treatment of Central Nervous System Resistant or Relapsed Acute Lymphoblastic Leukemia in Children; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01593488	Keine Ergebnisse
522	NCT00723346; Administration of Allogenic Red Blood Cells Loaded L-asparaginase in Cases of Relapse of Acute Lymphoblastic Leukaemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00723346	Keine Ergebnisse
523	NCT00002970; 506U78 in Treating Patients With Refractory Hematologic Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002970	Keine Ergebnisse
524	NCT02143414; Blinatumomab and Combination Chemotherapy or Dasatinib, Prednisone, and Blinatumomab in Treating Older Patients With Acute Lymphoblastic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02143414	Keine Ergebnisse
525	NCT03123939; Expanded Treatment Protocol in Acute Lymphoblastic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03123939	Keine Ergebnisse
526	NCT02319369; Study to Evaluate the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of DS-3032b in Hematological Malignancies; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02319369	Keine Ergebnisse

527	NCT00798213; SCH 727965 in Patients With Acute Myelogenous Leukemia and Acute Lymphoblastic Leukemia (P04717AM2)(TERMINATED); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00798213	Keine Ergebnisse
528	NCT02811679; A Study Of Blinatumomab For The Treatment Of Relapsed Or Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02811679	Keine Ergebnisse
529	NCT01385891; Clove In The Treatment Of Relapsed Or Resistant Acute Leukemia In Children; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01385891	Keine Ergebnisse
530	NCT00338494; Dose Escalation Study of Clofarabine in Patients With Relapsed or Refractory Low Grade or Intermediate-Grade B-Cell Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00338494	Keine Ergebnisse
531	NCT00002704; Radiation Therapy and Chemotherapy in Treating Children With CNS Relapse From Acute Lymphoblastic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002704	Keine Ergebnisse
532	NCT01430390; In Vitro Expanded Allogeneic Epstein-Barr Virus Specific Cytotoxic T-Lymphocytes (EBV-CTLs) Genetically Targeted to the CD19 Antigen in B-cell Malignancies; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01430390	Keine Ergebnisse
533	NCT01159028; Clinical Trial of BP1001 (L-Grb-2 Antisense Oligonucleotide) in CML, AML, ALL & MDS; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01159028	Keine Ergebnisse
534	NCT02028650; Randomized Study of HLA-mismatched DSI to Treat Relapse Leukemia After HLA- Matched Transplantation; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02028650	Keine Ergebnisse
535	NCT02390752; PLX3397 in Children and Young Adults With Refractory Leukemias and Refractory Solid Tumors Including Neurofibromatosis Type 1 (NF1) Associated Plexiform Neurofibromas (PN); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02390752	Keine Ergebnisse
536	NCT03098355; Interleukin-2 Following 4SCAR19/22 T Cells Targeting Refractory and/or Recurrent B Cell Malignancies; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03098355	Keine Ergebnisse
537	NCT00686556; Total Marrow Irradiation for Refractory Acute Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00686556	Keine Ergebnisse
538	NCT00944008; PROCEDYTE: Depocyte® Administration (Liposomal Cytarabine) as Prophylaxis of Neuromeningeal Infiltration in Acute Lymphoblastic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00944008	Keine Ergebnisse
539	NCT03118128; Metformin Reduce the Relapse Rate on Patients With B-cell Precursor (Ph+ Negative) Acute Lymphoblastic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03118128	Keine Ergebnisse

540	NCT00003005; Chemotherapy With Cordycepin Plus Pentostatin in Treating Patients With Refractory Acute Lymphocytic or Chronic Myelogenous Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003005	Keine Ergebnisse
541	NCT00052520; Biological Therapy in Treating Patients With Advanced Myelodysplastic Syndrome, Acute or Chronic Myeloid Leukemia, or Acute Lymphoblastic Leukemia Who Are Undergoing Stem Cell Transplantation; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00052520	Keine Ergebnisse
542	NCT02670525; Matched Targeted Therapy For High-Risk Leukemias; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02670525	Keine Ergebnisse
543	NCT00042354; Phase II Study of Clofarabine in Pediatric Acute Myelogenous Leukemia (AML) Patients; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00042354	Keine Ergebnisse
544	NCT02186860; Chimeric Antigen Receptor (CAR)-Modified T Cell Therapy in Treating Patients With Acute Lymphoblastic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02186860	Keine Ergebnisse
545	NCT00499759; Individualized Exercise Programs for Patients Receiving Chemotherapy for Newly Diagnosed Acute or Relapsed Myeloid Leukemia or Lymphoblastic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00499759	Keine Ergebnisse
546	NCT03297476; Clinical Application of Novel Panels for Early Precision Diagnosis and Relapse Prediction in High-risk Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03297476	Keine Ergebnisse
547	NCT01195480; CD19-CAR Immunotherapy for Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01195480	Keine Ergebnisse
548	NCT03109093; Blinatumomab in Adult Patients With Minimal Residual Disease (MRD) of B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03109093	Keine Ergebnisse
549	NCT02135874; A Phase 2 Study of Clofarabine, Idarubicin, Cytarabine, Vincristine, and Corticosteroids - Mixed Phenotype Acute Leukemia (MPAL); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02135874	Keine Ergebnisse
550	NCT02050347; Activated T Lymphocytes Expressing CARs, Relapsed CD19+ Malignancies Post-Allo HSCT(CARPASCIO); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02050347	Keine Ergebnisse
551	NCT00003528; Raltitrexed in Treating Children With Refractory Acute Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003528	Keine Ergebnisse
552	NCT01990807; Treatment Protocol of Children With Philadelphia Chromosome Negative High Risk Acute Lymphoblastic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01990807	Keine Ergebnisse

553	NCT01429610; Rituximab+mVPDL for CD20(+) Adult Acute Lymphoblastic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01429610	Keine Ergebnisse
554	NCT00003735; Chemotherapy in Treating Children With Relapsed Acute Leukemia, Acute Myeloid Leukemia, or Blastic Phase Chronic Myelogenous Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003735	Keine Ergebnisse
555	NCT02891278; Sertraline and Cytosine Arabinoside in Adults With Relapsed and Refractory AML; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02891278	Keine Ergebnisse
556	NCT00125827; Study of Oral Clofarabine Administered Daily for 5 Days in Adult Patients With Refractory Solid Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00125827	Keine Ergebnisse
557	NCT02810223; Efficacy of CART-19 Cell Therapy in B Cell Acute Lymphoblastic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02810223	Keine Ergebnisse
558	NCT00283985; Association of L-asparaginase-Methotrexate-Dexamethasone for Nasal and Nasal-type Natural Killer (NK)-T-cell Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00283985	Keine Ergebnisse
559	NCT02428517; Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation for Adult Acute Lymphoblastic Leukemia (2015); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02428517	Keine Ergebnisse
560	NCT03278145; Dependence Receptors and Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03278145	Keine Ergebnisse
561	NCT01371630; Study of the Combination of Inotuzumab Ozogamycin (CMC-544) With Low-intensity Chemotherapy in Patients With Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01371630	Keine Ergebnisse
562	NCT00840853; Multi-virus CTLs Expressing CD19 Chimeric Receptors, CD19 Positive Malignancies Post SCT, MULTIPRAT; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00840853	Keine Ergebnisse
563	NCT00388531; Depocyte in the Treatment of CNS Relapse in Patients With Lymphoblastic Leucemia or Very Aggressive Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00388531	Keine Ergebnisse
564	NCT03286114; Augmentation of the Graft vs. Leukemia Effect Via Checkpoint Blockade With Pembrolizumab; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03286114	Keine Ergebnisse
565	NCT03328104; AflacLL1602 ENCERT; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03328104	Keine Ergebnisse
566	NCT01551043; Allo CART-19 Protocol; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01551043	Keine Ergebnisse
567	NCT00002705; Topotecan in Treating Children With Refractory Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002705	Keine Ergebnisse

568	NCT00899899; Resistance to Methotrexate in Patients With Acute Lymphoblastic Leukemia in Relapse or Remission; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00899899	Keine Ergebnisse
569	NCT03519984; EphB4-HSA Fusion Protein and Cytarabine /or Liposomal Vincristine in Patients With Recurrent or Refractory Acute Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03519984	Keine Ergebnisse
570	NCT01025778; Haploidentical Stem Cell Transplantation for Children With Therapy Resistant Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01025778	Keine Ergebnisse
571	NCT03027739; CART-19 Cells For MRD Positive CD19+ ALL; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03027739	Keine Ergebnisse
572	NCT00077467; Bortezomib in Treating Young Patients With Refractory or Recurrent Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00077467	Keine Ergebnisse
573	NCT00991133; A Safety and Tolerability Study of Clofarabine, Etoposide, Cyclophosphamide, PEG-asparaginase, and Vincristine in Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00991133	Keine Ergebnisse
574	NCT00002744; Combination Chemotherapy in Treating Children With Newly Diagnosed Acute Lymphoblastic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002744	Keine Ergebnisse
575	NCT02458235; Donor Lymphocyte Infusion With Azacitidine to Prevent Hematologic Malignancy Relapse After Stem Cell Transplantation; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02458235	Keine Ergebnisse
576	NCT00816283; Dasatinib and Vorinostat in Treating Patients With Accelerated Phase or Blastic Phase Chronic Myelogenous Leukemia or Acute Lymphoblastic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00816283	Keine Ergebnisse
577	NCT02877303; Hyper-CVAD Regimen in Sequential Combination With Blinatumomab as Frontline Therapy for Adults With B-Cell Lineage Acute Lymphocytic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02877303	Keine Ergebnisse
578	NCT00003305; Aminopterin in Treating Patients With Refractory Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003305	Keine Ergebnisse
579	NCT03117751; Total Therapy XVII for Newly Diagnosed Patients With Acute Lymphoblastic Leukemia and Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03117751	Keine Ergebnisse
580	NCT00408005; Combination Chemotherapy in Treating Young Patients With Newly Diagnosed T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia or T-cell Lymphoblastic Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00408005	Keine Ergebnisse

581	NCT01678508; Pharmacogenetically Based Dosing of Thiopurines in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01678508	Keine Ergebnisse
582	NCT00854646; Phase I Study of ON 01910.Na in Refractory Leukemia or Myelodysplastic Syndrome (MDS); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00854646	Keine Ergebnisse
583	NCT00598091; A Phase I/Expansion Study of Dasatinib; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00598091	Keine Ergebnisse
584	NCT00991744; Liposomal Cytarabine for Central Nervous System (CNS)-Treatment in High-risk Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00991744	Keine Ergebnisse
585	NCT01655875; AMD3100 for Sensitizing in Allogeneic Blood or Marrow Transplant for Chemotherapy Resistant Pediatric Acute Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01655875	Keine Ergebnisse
586	NCT01037764; Donor-specific Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation for Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01037764	Keine Ergebnisse
587	NCT02393859; Phase 3 Trial of Blinatumomab vs Standard Chemotherapy in Pediatric Subjects With HR First Relapse B-precursor ALL; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02393859	Keine Ergebnisse
588	NCT02458014; Study of Blinatumomab in Patients With B-cell Lineage Acute Lymphocytic Leukemia With Positive Minimal Residual Disease; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02458014	Keine Ergebnisse
589	NCT03441061; Study of Inotuzumab Ozogamicin in Patients With B-cell Lineage Acute Lymphocytic Leukemia With Positive Minimal Residual Disease; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03441061	Keine Ergebnisse
590	NCT01207440; Ponatinib for Chronic Myeloid Leukemia (CML) Evaluation and Ph+ Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01207440	Keine Ergebnisse
591	NCT01592136; Expanded Access Program of Ponatinib; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01592136	Keine Ergebnisse
592	NCT01883219; TKI Therapy Based on Molecular Monitoring in Allogeneic-HSCT Recipients With Philadelphia Chromosome-positive Acute Lymphoblastic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01883219	Keine Ergebnisse
593	NCT01004965; Study of Bone Marrow and Blood Samples in Patients With Untreated Acute Myeloid Leukemia or Acute Lymphoblastic Leukemia Enrolled on Clinical Trial CALGB-9621 or CALGB-9720; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01004965	Keine Ergebnisse
594	NCT01457040; Intensified Conditioning Regimen With High-Dose-Etoposide for Allo-HSCT for Adult Acute Lymphoblastic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01457040	Keine Ergebnisse

595	NCT00051311; Modified Stem Cell Transplant Procedure to Treat Patients With Blood and Immune System Cancers; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00051311	Keine Ergebnisse
596	NCT02999854; Safety and Efficacy of ATIR101 as Adjunctive Treatment to Blood Stem Cell Transplantation From a Haploidentical Family Donor Compared to Post-transplant Cyclophosphamide in Patients With Blood Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02999854	Keine Ergebnisse
597	NCT01885897; IL-15 Super Agonist ALT-803 to Treat Relapse Of Hematologic Malignancy After Allogeneic SCT; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01885897	Keine Ergebnisse
598	NCT01795378; Safety and Efficacy Study of Donor Natural Killer Cells Given After Haploidentical Hematopoietic Cell Transplantation; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01795378	Keine Ergebnisse
599	NCT00101205; Oxaliplatin, Ifosfamide and Etoposide in Treating Young Patients With Recurrent or Refractory Solid Tumors or Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00101205	Keine Ergebnisse
600	NCT03081910; Autologous T-Cells Expressing a Second Generation CAR for Treatment of T-Cell Malignancies Expressing CD5 Antigen; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03081910	Keine Ergebnisse
601	NCT01953770; Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Treatment Protocol Moscow-Berlin 2008; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01953770	Keine Ergebnisse
602	NCT02116777; Talazoparib and Temozolomide in Treating Younger Patients With Refractory or Recurrent Malignancies; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02116777	Keine Ergebnisse
603	NCT01735604; Genetically Engineered Lymphocyte Therapy in Treating Patients With Lymphoma That is Resistant or Refractory to Chemotherapy; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01735604	Keine Ergebnisse
604	NCT03104491; Inotuzumab Ozogamicin Post-Transplant For Acute Lymphocytic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03104491	Keine Ergebnisse
605	NCT02663518; A Trial of TTI-621 for Patients With Hematologic Malignancies and Selected Solid Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02663518	Keine Ergebnisse
606	NCT00613457; Combination Chemotherapy Based on Risk of Relapse in Treating Young Patients With Acute Lymphoblastic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00613457	Keine Ergebnisse
607	NCT00430118; Combination Chemotherapy Based on Risk of Relapse in Treating Young Patients With Acute Lymphoblastic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00430118	Keine Ergebnisse
608	NCT02333162; Intensity Modulated Total Marrow Irradiation, Fludarabine Phosphate, and Melphalan in Treating Patients With	Keine Ergebnisse

	Relapsed Hematologic Cancers Undergoing a Second Donor Stem Cell Transplant; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02333162	
609	NCT02593123; Allogeneic Stem Cell Transplantation in Relapsed Hematological Malignancy: Early GVHD Prophylaxis; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02593123	Keine Ergebnisse
610	NCT00549848; Total Therapy Study XVI for Newly Diagnosed Patients With Acute Lymphoblastic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00549848	Keine Ergebnisse
611	NCT01761682; Acute Lymphoblastic Leukemia Registry at Asan Medical Center; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01761682	Keine Ergebnisse
612	NCT01670084; Nilotinib and Combination Chemotherapy in Treating Patients With Newly Diagnosed Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia or Blastic Phase Chronic Myelogenous Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01670084	Keine Ergebnisse
613	NCT00623870; A Study of RO5045337 [RG7112] in Patients With Hematologic Neoplasms.; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00623870	Keine Ergebnisse
614	NCT03390387; Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Treatment Protocol Moscow-Berlin 2015 (ALL-MB 2015); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03390387	Keine Ergebnisse
615	NCT00897507; DNA Analysis of Tumor Tissue Samples From Young Patients With Acute Lymphoblastic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00897507	Keine Ergebnisse
616	NCT03110640; Anti-CD19 CAR T Infusion Combined With Allogeneic Stem Cell Transplantation for B-cell Leukemia/Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03110640	Keine Ergebnisse
617	NCT03448393; CD19/CD22 Chimeric Antigen Receptor (CAR) T Cells in Children and Young Adults With Recurrent or Refractory CD19/CD22-expressing B Cell Malignancies; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03448393	Keine Ergebnisse
618	NCT01435447; Fludarabine/Busulfan and Cyclophosphamide Conditioning for Adult ALL; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01435447	Keine Ergebnisse
619	NCT01231919; MK2206 in Treating Younger Patients With Recurrent or Refractory Solid Tumors or Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01231919	Keine Ergebnisse
620	NCT00095797; XK469R in Treating Patients With Refractory Hematologic Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00095797	Keine Ergebnisse

621	NCT00522990; Study to Assess the Safety of Escalating Doses of AT9283, in Patients With Leukemias; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00522990	Keine Ergebnisse
622	NCT02269579; Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Assessment of Treatment With CPX-351 (Cytarabine: Daunorubicin) Liposome for Injection in Acute Leukemias and MDS Patients With Moderate Hepatic Impairment; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02269579	Keine Ergebnisse
623	NCT02253277; Safety and Tolerability of Combined Treatment With Nilotinib and Ruxolitinib in CML and Ph+ ALL Patients; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02253277	Keine Ergebnisse
624	NCT00053963; FR901228 in Treating Children With Refractory or Recurrent Solid Tumors or Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00053963	Keine Ergebnisse
625	NCT01950286; Hyper-CVAD Treatment of Adult T-cell Acute Lymphoblastic Leukemia in Sweden.; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01950286	Keine Ergebnisse
626	NCT03558412; A Clinical Trial of Decitabine in Relapse and Refractory T-lymphoblastic Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03558412	Keine Ergebnisse
627	NCT00217412; Vorinostat With or Without Isotretinoin in Treating Young Patients With Recurrent or Refractory Solid Tumors, Lymphoma, or Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00217412	Keine Ergebnisse
628	NCT00083070; Temozolomide in Treating Young Patients With Refractory or Recurrent Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00083070	Keine Ergebnisse
629	NCT00460694; Allogeneic Cytokine-induced Killer Immunotherapy for Relapse After Allogeneic Marrow Transplant for Haematological Malignancies; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00460694	Keine Ergebnisse
630	NCT03260101; Non-interventional, Long-term Follow-up of Subjects Who Completed ApoGraft-01 Study; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03260101	Keine Ergebnisse
631	NCT03267186; Ibrutinib in Preventing Acute Leukemia in Patients After Reduced-Intensity Conditioning and Stem Cell Transplant; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03267186	Keine Ergebnisse
632	NCT01822509; Ipilimumab or Nivolumab in Treating Patients With Relapsed Hematologic Malignancies After Donor Stem Cell Transplant; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01822509	Keine Ergebnisse
633	NCT01649622; Bendamustine in Acute Lymphoblastic Leukemia/Lymphoma (ALL); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01649622	Keine Ergebnisse

634	NCT00093821; Tanespimycin in Treating Young Patients With Recurrent or Refractory Leukemia or Solid Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00093821	Keine Ergebnisse
635	NCT02003222; Combination Chemotherapy With or Without Blinatumomab in Treating Patients With Newly Diagnosed BCR-ABL-Negative B Lineage Acute Lymphoblastic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02003222	Keine Ergebnisse
636	NCT03460522; Inotuzumab Ozogamicin and Conventional Chemotherapy In Patients Aged 56 Years and Older With ALL; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03460522	Keine Ergebnisse
637	NCT01974479; Pilot Study of Redirected Haploidentical Natural Killer Cell Infusions for B-Lineage Acute Lymphoblastic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01974479	Keine Ergebnisse
638	NCT01256398; Dasatinib Followed by Stem Cell Transplant in Treating Older Patients With Newly Diagnosed Acute Lymphoblastic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01256398	Keine Ergebnisse
639	NCT01910428; L-asparaginase Encapsulated in Red Blood Cells (Eryaspase) for Treatment of Adult Patients With ALL or LBL; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01910428	Keine Ergebnisse
640	NCT02888990; Dasatinib and Low Intensity Chemotherapy for Ph+ Acute Lymphoblastic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02888990	Keine Ergebnisse
641	NCT00526305; LAL-Ph-2000: Treatment of Acute Lymphoblastic Leukemia Chromosome Philadelphia Positive; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00526305	Keine Ergebnisse
642	NCT01149915; Study of Hypoxia-Activated Prodrug TH-302 to Treat Advanced Leukemias; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01149915	Keine Ergebnisse
643	NCT02220985; Selective Depletion of CD45RA+ T Cells From Allogeneic Peripheral Blood Stem Cell Grafts From HLA-Matched Related and Unrelated Donors in Preventing GVHD; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02220985	Keine Ergebnisse
644	NCT01158885; Clofarabine With Cytarabine for Patients With Minimal Residual Disease Positive Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01158885	Keine Ergebnisse
645	NCT00526175; LAL-BR/2001: Study Treatment to Low Risk ALL; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00526175	Keine Ergebnisse
646	NCT00017472; Monoclonal Antibody Therapy in Treating Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia, Lymphocytic Lymphoma, Acute Lymphoblastic Leukemia, or Acute Myeloid Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00017472	Keine Ergebnisse

647	NCT00199095; Treatment of Elderly Patients (>65 Years) With Acute Lymphoblastic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00199095	Keine Ergebnisse
648	NCT02043587; Chemotherapy With Liposomal Cytarabine CNS Prophylaxis for Adult Acute Lymphoblastic Leukemia & Lymphoblastic Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02043587	Keine Ergebnisse
649	NCT00674427; Trial of Donor Lymphocyte Infusion (DLI) and Activated DLI Following Relapse After Allogeneic Stem Cell Transplant; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00674427	Keine Ergebnisse
650	NCT01567709; Alisertib in Combination With Vorinostat in Treating Patients With Relapsed or Recurrent Hodgkin Lymphoma, B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma, or Peripheral T-Cell Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01567709	Keine Ergebnisse
651	NCT00589316; Iodine I 131 Monoclonal Antibody BC8, Fludarabine Phosphate, Cyclophosphamide, Total-Body Irradiation and Donor Bone Marrow Transplant in Treating Patients With Advanced Acute Myeloid Leukemia, Acute Lymphoblastic Leukemia, or High-Risk Myelodysplastic Syndrome; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00589316	Keine Ergebnisse
652	NCT02619630; Multicenter Study of Risk-adapted Treatment for T-lineage ALL of Young Adults (18-59 Years Old); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02619630	Keine Ergebnisse
653	NCT00002738; Combination Chemotherapy in Treating Children With Acute Lymphoblastic Leukemia, Osteosarcoma, or Non-Hodgkin's Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002738	Keine Ergebnisse
654	NCT00287105; Safety and Efficacy of Imatinib Added to Chemotherapy in Treatment of Ph+ Acute Lymphoblastic Leukemia in Children; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00287105	Keine Ergebnisse
655	NCT01641107; Phase II Front-line Ponatinib in Adult Philadelphia+/BCR-ABL+ Acute Lymphoblastic Leukemia.; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01641107	Keine Ergebnisse
656	NCT00569283; Donor Natural Killer Cell Infusion in Preventing Relapse or Graft Failure in Patients Who Have Undergone Donor Bone Marrow Transplant; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00569283	Keine Ergebnisse
657	NCT00013533; Pilot Study of Non-Myeloablative, HLA-Matched Allogeneic Stem Cell Transplantation for Pediatric Hematopoietic Malignancies; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00013533	Keine Ergebnisse
658	NCT03226704; Leukapheresis for CAR-Therapy Manufacturing; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03226704	Keine Ergebnisse

659	NCT00863148; Allogeneic Stem Cell Transplant With Clofarabine, Busulfan and Antithymocyte Globulin (ATG) for Adult Patients With High-risk Acute Myeloid Leukemia/Myelodysplastic Syndromes (AML/MDS) or Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00863148	Keine Ergebnisse
660	NCT00005802; Chemotherapy Followed by Donor White Blood Cells Plus Interleukin-2 in Treating Patients With Acute Myeloid or Lymphocytic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00005802	Keine Ergebnisse
661	NCT00860574; Treosulfan, Fludarabine Phosphate, and Total-Body Irradiation Before Donor Stem Cell Transplant in Treating Patients With High-Risk Acute Myeloid Leukemia, Myelodysplastic Syndrome, Acute Lymphoblastic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00860574	Keine Ergebnisse
662	NCT01319981; Hyper-CVAD With Liposomal Vincristine in Acute Lymphoblastic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01319981	Keine Ergebnisse
663	NCT02938741; ATG Based Conditioning Regimen in HLA Related HSCT for Aggressive T-cell Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02938741	Keine Ergebnisse
664	NCT02290132; ATG Could Improve the Outcome Of Hematopoietic Stem Cell Transplant in Patients With Highly Aggressive T Cell Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02290132	Keine Ergebnisse
665	NCT00005946; Chemotherapy Plus Donor White Blood Cell Infusion in Treating Patients With Relapsed Hematologic Cancer Following Donor Peripheral Stem Cell Transplantation; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00005946	Keine Ergebnisse
666	NCT00003406; Combination Chemotherapy Followed by Peripheral Stem Cell Transplantation in Treating Patients With Refractory Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003406	Keine Ergebnisse
667	NCT03523429; PETHEMA-BLIN-01/PET069014 (BLIN-01); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03523429	Keine Ergebnisse
668	NCT00797810; Intensification Therapy of Mature B-ALL, Burkitt and Burkitt Like and Other High Grade Non-Hodgkin's Lymphoma in Adults; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00797810	Keine Ergebnisse
669	NCT00905398; Nilotinib With Chemotherapy for the Treatment of Philadelphia Chromosome Positive Acute Lymphoblastic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00905398	Keine Ergebnisse
670	NCT00003887; Lymphocyte Infusion in Treating Patients With Relapsed Cancer After Bone Marrow or Peripheral Stem Cell Transplantation; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003887	Keine Ergebnisse

671	NCT02451774; Pentoxifylline In Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia During Induction; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02451774	Keine Ergebnisse
672	NCT01906671; Study on Two Different Formulations of 6-mercaptopurine. Tablet Versus Oral Liquid; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01906671	Keine Ergebnisse
673	NCT02912676; Thiopurine Enhanced Maintenance Therapy; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02912676	Keine Ergebnisse
674	NCT00002832; Decitabine and Peripheral Stem Cell Transplantation in Treating Patients Who Have Relapsed Following Bone Marrow Transplantation for Leukemia, Myelodysplastic Syndrome, or Chronic Myelogenous Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002832	Keine Ergebnisse
675	NCT01503632; Assessing Compliance With Mercaptopurine Treatment in Younger Patients With Acute Lymphoblastic Leukemia in First Remission; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01503632	Keine Ergebnisse
676	NCT01004497; First-line Dasatinib Plus Conventional Chemotherapy in Adults With Newly Diagnosed Ph-Positive ALL; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01004497	Keine Ergebnisse
677	NCT00682305; Allogeneic Stem Cell Transplantation (SCT) With Treosulfan, VP-16 and Cyclophosphamid for Patients With Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00682305	Keine Ergebnisse
678	NCT02723994; A Phase 2 Study of Ruxolitinib With Chemotherapy in Children With Acute Lymphoblastic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02723994	Keine Ergebnisse
679	NCT02208037; Novel Approaches for Graft-versus-Host Disease Prevention Compared to Contemporary Controls (BMT CTN 1203); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02208037	Keine Ergebnisse
680	NCT00195871; Safety and Efficacy of an Adult Acute Lymphoblastic Leukemia Chemotherapy for Adult Lymphoblastic Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00195871	Keine Ergebnisse
681	NCT01491763; Chemotherapy and Imatinib in Young Adults With Acute Lymphoblastic Leukemia Ph (BCR-ABL) POSITIVE; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01491763	Keine Ergebnisse
682	NCT00031655; Reduced Intensity Donor Stem Cell Transplant in Treating Patients With High Risk Acute Lymphocytic Leukemia in Complete Remission; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00031655	Keine Ergebnisse
683	NCT01089907; Genomic Changes in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01089907	Keine Ergebnisse

684	NCT00988715; Donor Peripheral Blood Stem Cell Transplant and Pretargeted Radioimmunotherapy in Treating Patients With High-Risk Advanced Acute Myeloid Leukemia, Acute Lymphoblastic Leukemia, or Myelodysplastic Syndrome; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00988715	Keine Ergebnisse
685	NCT02685670; Competitive Transfer of $\hat{\pm}$ CD19-TCRz-CD28 and $\hat{\pm}$ CD19-TCRz-CD137 CAR-T Cells for B-cell Leukemia/Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02685670	Keine Ergebnisse
686	NCT03473457; CAR-T Cells Therapy in Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03473457	Keine Ergebnisse
687	NCT02611492; A Phase III Randomized Trial of the Reduction of Chemotherapy in Philadelphia Chromosome-positive ALL of Young Adults; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02611492	Keine Ergebnisse
688	NCT02067143; MRD/Risk-oriented Therapy of Adult Ph- ALL Including Pegylated Asparaginase and Lineage-targeted Methotrexate; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02067143	Keine Ergebnisse
689	NCT00469820; Vaccine Therapy With or Without Donor Lymphocyte Infusion in Treating Patients With Acute Myeloid Leukemia, Acute Lymphoblastic Leukemia, or Multiple Myeloma Undergoing Donor Stem Cell Transplant; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00469820	Keine Ergebnisse
690	NCT00358072; Treatment of Adult ALL With an MRD-directed Programme.; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00358072	Keine Ergebnisse
691	NCT00003700; Combination Chemotherapy in Treating Patients With Untreated Acute Lymphoblastic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003700	Keine Ergebnisse
692	NCT03509961; The EndRAD Trial: Eliminating Total Body Irradiation (TBI) for NGS-MRD Negative Children, Adolescents, and Young Adults With ALL; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03509961	Keine Ergebnisse
693	NCT00048958; Cytogenetic Studies in Acute Leukemia and Multiple Myeloma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00048958	Keine Ergebnisse
694	NCT01785914; Retrospective Evaluation of the Clinical Results Obtained in Patients With Acute Lymphoblastic Leukemia Treated at the San Giovanni Battista Hospital.; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01785914	Keine Ergebnisse
695	NCT00022451; Tipifarnib in Treating Young Patients With Refractory Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00022451	Keine Ergebnisse
696	NCT03339700; Addition of Gemcitabine to Pre Allo-HSCT Conditioning for Acute Lymphoblastic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03339700	Keine Ergebnisse

697	NCT00199056; German Multicenter Trial for Treatment of Newly Diagnosed Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults (06/99); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00199056	Keine Ergebnisse
698	NCT00005797; Bone Marrow Transplant in Treating Patients With Hematologic Cancers; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00005797	Keine Ergebnisse
699	NCT00198991; German Multicenter Trial for Treatment of Newly Diagnosed Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults (07/2003); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00198991	Keine Ergebnisse
700	NCT03267030; Asparaginase Encapsulated in Erythrocytes for Patients With ALL and Hypersensitivity to PEG-asparaginase; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03267030	Keine Ergebnisse
701	NCT00020670; Vaccine Therapy in Treating Patients With Acute Lymphoblastic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00020670	Keine Ergebnisse
702	NCT03272633; Irradiated Donor Cells Following Stem Cell Transplant in Controlling Cancer in Patients With Hematologic Malignancies; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03272633	Keine Ergebnisse
703	NCT00087009; Beta-Glucan and Rituximab in Treating Young Patients With Relapsed or Progressive Lymphoma or Leukemia, or Lymphoproliferative Disorder Related to Donor Stem Cell Transplantation; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00087009	Keine Ergebnisse
704	NCT03488225; Hyper-CVAD in Combination With Inotuzumab Ozogamicin as Frontline Therapy for Adults With Acute Lymphocytic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03488225	Keine Ergebnisse
705	NCT00006040; Radiolabeled Monoclonal Antibody Therapy and Etoposide Followed by Peripheral Stem Cell Transplantation in Treating Patients With Advanced Myelodysplastic Syndrome or Refractory Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00006040	Keine Ergebnisse
706	NCT03128034; 211 ^{At} -BC8-B10 Before Donor Stem Cell Transplant in Treating Patients With High-Risk Acute Myeloid Leukemia, Acute Lymphoblastic Leukemia, or Myelodysplastic Syndrome; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03128034	Keine Ergebnisse
707	NCT02475707; Administration of Donor MultiTAA-Specific T Cells for ALL; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02475707	Keine Ergebnisse
708	NCT00004047; Chemotherapy in Treating Patients Who Have Hematologic Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00004047	Keine Ergebnisse
709	NCT01363128; Hyper CVAD Plus Ofatumumab in CD - 20 Positive Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01363128	Keine Ergebnisse

710	NCT00015860; STI571 Plus Combination Chemotherapy in Treating Patients With Chronic Myelogenous Leukemia or Acute Lymphocytic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00015860	Keine Ergebnisse
711	NCT01025505; Ph+/Bcr-Abl+ ALL Imatinib and Nilotinib Rotational Study; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01025505	Keine Ergebnisse
712	NCT00005811; Topotecan Hydrochloride in Treating Children With Meningeal Cancer That Has Not Responded to Previous Treatment; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00005811	Keine Ergebnisse
713	NCT02580981; Acute Lymphoblastic Leukemia Therapies Informed by Genomic Analyses; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02580981	Keine Ergebnisse
714	NCT00073944; BCX-1777 in Treating Patients With Refractory Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00073944	Keine Ergebnisse
715	NCT01556386; Pharmacogenetic Analysis of Korean Pediatric Patients With Acute Lymphoblastic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01556386	Keine Ergebnisse
716	NCT00237627; Doxorubicin Hydrochloride Liposome and Bortezomib in Treating Patients With Refractory Hematologic Cancer or Malignant Solid Tumor or Metastatic Breast Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00237627	Keine Ergebnisse
717	NCT01290120; Chemotherapy Plus Rituximab Combination for Adult Lymphoblastic Leukemia (B-ALL) and Burkitt's Non-Hodgkin Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01290120	Keine Ergebnisse
718	NCT01424982; Hyper-CVAD and Ponatinib in Ph-Positive and/or BCR-ABL Positive Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01424982	Keine Ergebnisse
719	NCT01338987; Pilot Study of Lupron to Improve Immune Function After Allogeneic Bone Marrow Transplantation; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01338987	Keine Ergebnisse
720	NCT00789776; Fludarabine Phosphate, Cyclophosphamide, Total-Body Irradiation, and Donor Bone Marrow Transplant Followed by Donor Natural Killer Cell Therapy, Mycophenolate Mofetil, and Tacrolimus in Treating Patients With Hematologic Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00789776	Keine Ergebnisse
721	NCT00494897; PETHEMA LAL-RI/96: Treatment for Patients With Standard Risk Acute Lymphoblastic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00494897	Keine Ergebnisse
722	NCT02420717; Ruxolitinib or Dasatinib With Chemotherapy in Patients With Philadelphia Chromosome (Ph)-Like Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02420717	Keine Ergebnisse

723	NCT00005945; Comparison of Different Combination Chemotherapy Regimens in Treating Children With Acute Lymphoblastic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00005945	Keine Ergebnisse
724	NCT00710892; CASPALLO: Allodepleted T Cells Transduced With Inducible Caspase 9 Suicide Gene; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00710892	Keine Ergebnisse
725	NCT00038805; Nonmyeloablative Preparative Regimen Using Mylotarg for Patients With High Risk Acute Myeloid Leukemia (AML), Acute Lymphocytic Leukemia (ALL), Chronic Myeloid Leukemia (CML) and Myelodysplastic Syndrome (MDS); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00038805	Keine Ergebnisse
726	NCT03246906; Comparison of Triple GVHD Prophylaxis Regimens for Nonmyeloablative or Reduced Intensity Conditioning Unrelated Mobilized Blood Cell Transplantation; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03246906	Keine Ergebnisse
727	NCT00125840; Clofarabine in Adult Patients With Advanced Solid Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00125840	Keine Ergebnisse
728	NCT00270881; Safety and Efficacy of Unrelated Cord Blood Transplantation for Adult Patients With Hematologic Malignancies; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00270881	Keine Ergebnisse
729	NCT00061581; Experimental Bone Marrow Transplant Protocol; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00061581	Keine Ergebnisse
730	NCT00020111; Arsenic Trioxide in Treating Young Patients With Refractory Leukemia or Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00020111	Keine Ergebnisse
731	NCT01300572; Yttrium Y 90 Anti-CD45 Monoclonal Antibody BC8 Followed by Donor Stem Cell Transplant in Treating Patients With High-Risk Acute Myeloid Leukemia, Acute Lymphoblastic Leukemia, or Myelodysplastic Syndrome; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01300572	Keine Ergebnisse
732	NCT01533168; Genetic Test To Identify Previously Undetectable Minimal Residual Disease in Cell Samples From Younger Patients With Acute Lymphoblastic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01533168	Keine Ergebnisse
733	NCT00006246; Busulfan in Treating Children and Adolescents With Refractory CNS Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00006246	Keine Ergebnisse
734	NCT02546739; Immunotherapy With CD19 CAR T-cells for B-Cell Lymphoma, ALL and CLL; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02546739	Keine Ergebnisse
735	NCT02656147; Immunotherapy With CD19 CAR $\gamma\delta$ T-cells for B-Cell Lymphoma, ALL and CLL; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02656147	Keine Ergebnisse

736	NCT03235973; Cladribine Dose Escalation in Conditioning Regimen Prior to Allo-HSCT for Refractory Acute Leukemia and Myelodysplastic Syndromes; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03235973	Keine Ergebnisse
737	NCT03214562; Study of the BCL-2 Inhibitor Venetoclax in Combination With Standard Intensive Acute Myeloid Leukemia (AML) Induction/Consolidation Therapy With FLAG-IDA in Patients With Newly Diagnosed or Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia (AML); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03214562	Keine Ergebnisse
738	NCT02861417; Timed Sequential Busulfan and Post Transplant Cyclophosphamide for Allogeneic Transplantation; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02861417	Keine Ergebnisse
739	NCT00769613; Emergency Use of Donor Lymphocytes in Treating Patients Who Have Undergone Donor Stem Cell Transplant and Have Cytomegalovirus Infections; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00769613	Keine Ergebnisse
740	NCT02578511; Standard Maintenance POMP/D Plus Ixazomib Maintenance Therapy in Adult Patients With Acute Lymphoblastic Leukemia, Lymphoblastic Lymphoma or Mixed Phenotype Acute Leukemia in Complete Remission (CR); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02578511	Keine Ergebnisse
741	NCT00509691; Vaccine Therapy in Treating Patients Who Have Undergone a Donor Stem Cell Transplant and Have Cytomegalovirus Infection That Has Not Responded to Therapy; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00509691	Keine Ergebnisse
742	NCT02670252; BuCY vs TBICY Conditioning Regimen for Standard-risk ALL Undergoing Allo-HSCT; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02670252	Keine Ergebnisse
743	NCT02767934; Pembrolizumab in Treating Minimal Residual Disease in Patients With Acute Lymphoblastic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02767934	Keine Ergebnisse
744	NCT00003938; Liposomal Amphotericin B in Treating Granulocytopenia and Persistent Unexplained Fever in Cancer Patients; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003938	Keine Ergebnisse
745	NCT01044745; Rituximab in Preventing Acute Graft-Versus-Host Disease in Patients Undergoing a Donor Stem Cell Transplant for Hematologic Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01044745	Keine Ergebnisse
746	NCT00070538; VNP40101M and Cytarabine in Treating Patients With Hematologic Malignancies; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00070538	Keine Ergebnisse
747	NCT02094794; Total Marrow and Lymphoid Irradiation and Chemotherapy Before Donor Stem Cell Transplant in Treating	Keine Ergebnisse

	Patients With High-Risk Acute Lymphocytic or Myelogenous Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02094794	
748	NCT00002818; High-Dose Cytarabine Plus Deoxycytidine in Treating With Acute Myelogenous Leukemia or Other Hematologic Malignancies; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002818	Keine Ergebnisse
749	NCT00199017; German Multicenter Trial for the Treatment of Newly Diagnosed T-lymphoblastic Lymphoma in Adults; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00199017	Keine Ergebnisse
750	NCT01523223; Donor Peripheral Stem Cell Transplant in Treating Patients With Hematolymphoid Malignancies; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01523223	Keine Ergebnisse
751	NCT02538926; Etoposide, Prednisone, Vincristine Sulfate, Cyclophosphamide, and Doxorubicin Hydrochloride With Asparaginase in Treating Patients With Acute Lymphoblastic Leukemia or Lymphoblastic Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02538926	Keine Ergebnisse
752	NCT01439347; A Phase 3 Study to Evaluate Marqibo® in the Treatment of Subjects ≥ 60 Years Old With Newly Diagnosed ALL; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01439347	Keine Ergebnisse
753	NCT01092026; Unrelated Umbilical Cord Blood Transplantation With Coinfusion of Mesenchymal Stem Cells; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01092026	Keine Ergebnisse
754	NCT03333486; Fludarabine Phosphate, Cyclophosphamide, Total Body Irradiation, and Donor Stem Cell Transplant in Treating Patients With Blood Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03333486	Keine Ergebnisse
755	NCT00003962; Interleukin-2 Following Bone Marrow Transplantation in Treating Patients With Hematologic Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003962	Keine Ergebnisse
756	NCT02042690; Haplo-identical HSCT Versus Chemotherapy for Adult Acute Lymphoblastic Leukemia Patients; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02042690	Keine Ergebnisse
757	NCT00003073; Chemotherapy in Treating Young Patients With Recurrent or Refractory Meningeal Leukemia, Lymphoma, or Solid Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003073	Keine Ergebnisse
758	NCT02759822; Haploidentical Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Acute Leukemias; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02759822	Keine Ergebnisse
759	NCT01858740; Selective Depletion of CD45RA+ T Cells From Allogeneic Peripheral Blood Stem Cell Grafts in Preventing GVHD in Children; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01858740	Keine Ergebnisse
760	NCT00423514; Clofarabine, Melphalan, and Thiotepa Followed By a Donor Stem Cell Transplant in Treating Patients With High-Risk	Keine Ergebnisse

	and/or Advanced Hematologic Cancer or Other Disease; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00423514	
761	NCT00796562; Safety Study of Bone Marrow Transplant Using Mismatched Tissue Followed by Chemotherapy; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00796562	Keine Ergebnisse
762	NCT01164709; Nelfinavir Mesylate and Bortezomib in Treating Patients With Relapsed or Progressive Advanced Hematologic Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01164709	Keine Ergebnisse
763	NCT00003396; Peripheral Stem Cell Transplantation in Treating Patients With Hematologic Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003396	Keine Ergebnisse
764	NCT00988013; Intensity Modulated Total Marrow Irradiation (IM-TMI) for Advanced Hematologic Malignancies; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00988013	Keine Ergebnisse
765	NCT02122081; Organ-Sparing Marrow-Targeted Irradiation Before Stem Cell Transplant in Treating Patients With High-Risk Hematologic Malignancies; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02122081	Keine Ergebnisse
766	NCT02894645; Malaysia-Singapore Acute Lymphoblastic Leukemia 2010 Study; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02894645	Keine Ergebnisse
767	NCT02274506; Infusion of Allogeneic, 3rd Party CD19-specific T Cells; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02274506	Keine Ergebnisse
768	NCT00002693; Combination Chemotherapy in Treating Patients With Chronic Myelogenous Leukemia or Recurrent Acute Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002693	Keine Ergebnisse
769	NCT00004065; Chemotherapy in Treating Patients With Refractory Advanced Solid Tumors or Hematologic Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00004065	Keine Ergebnisse
770	NCT03404193; Venetoclax in Combination With 10-Day Decitabine in Newly Diagnosed Elderly or Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia and Relapsed High-risk Myelodysplastic Syndrome; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03404193	Keine Ergebnisse
771	NCT01677949; Clofarabine, Cyclophosphamide and Etoposide for Minimal Residual Disease Positive Acute Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01677949	Keine Ergebnisse
772	NCT00078858; Mycophenolate Mofetil and Cyclosporine in Reducing Graft-Versus-Host Disease in Patients With Hematologic Malignancies or Metastatic Kidney Cancer Undergoing Donor Stem Cell Transplant; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00078858	Keine Ergebnisse
773	NCT00134017; Combination Chemotherapy, Tacrolimus, and Mycophenolate Mofetil in Treating Patients Who Are Undergoing	Keine Ergebnisse

	a Donor Bone Marrow Transplant For Hematologic Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00134017	
774	NCT00005799; Fludarabine Phosphate, Low-Dose Total Body Irradiation, and Donor Stem Cell Transplant in Treating Patients With Hematologic Malignancies or Kidney Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00005799	Keine Ergebnisse
775	NCT00167167; Donor Lymphocyte Infusion (DLI) for Relapsed (Post Transplant) Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00167167	Keine Ergebnisse
776	NCT00036855; Radiolabeled Monoclonal Antibody With or Without Peripheral Stem Cell Transplantation in Treating Children With Recurrent or Refractory Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00036855	Keine Ergebnisse
777	NCT01384513; A Two-Step Approach to Reduced Intensity Bone Marrow Transplant for Patients With Hematological Malignancies; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01384513	Keine Ergebnisse
778	NCT01310010; Study of Dasatinib to Treat Philadelphia Positive Acute Lymphoblastic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01310010	Keine Ergebnisse
779	NCT01652014; Single or Double Donor Umbilical Cord Blood Transplant in Treating Patients With High-Risk Hematologic Malignancies; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01652014	Keine Ergebnisse
780	NCT01760655; Reduced-Intensity Conditioning Before Donor Stem Cell Transplant in Treating Patients With High-Risk Hematologic Malignancies; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01760655	Keine Ergebnisse
781	NCT00002989; Combination Chemotherapy With or Without Idarubicin and Peripheral Stem Cell Transplantation in Treating Patients With Leukemia or Myelodysplastic Syndrome; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002989	Keine Ergebnisse
782	NCT00006213; BMS-214662 in Treating Patients With Acute Leukemia, Myelodysplastic Syndrome, or Chronic Myeloid Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00006213	Keine Ergebnisse
783	NCT03249870; Study of Inotuzumab Ozogamicin Combined to Chemotherapy in Older Patients With Philadelphia Chromosome-negative CD22+ B-cell Precursor ALL; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03249870	Keine Ergebnisse
784	NCT02310243; Study of Palbociclib in MLL-rearranged Acute Leukemias; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02310243	Keine Ergebnisse
785	NCT03088709; Haploidentical Stem Cell Transplantation Using Post-Transplant Cyclophosphamide; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03088709	Keine Ergebnisse

786	NCT03144583; Pilot Study on the Infusion of ARI-0001 Cells in Patients With CD19+ Leukemia or Lymphoma Refractory to Therapy; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03144583	Keine Ergebnisse
787	NCT01028716; Donor Peripheral Blood Stem Cell Transplant in Treating Patients With Hematologic Malignancies; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01028716	Keine Ergebnisse
788	NCT01839916; Donor T Cells After Donor Stem Cell Transplant in Treating Patients With Hematologic Malignancies; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01839916	Keine Ergebnisse
789	NCT00004058; 12-O-Tetradecanoylphorbol-13-acetate in Treating Patients With Hematologic Cancer or Bone Marrow Disorder; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00004058	Keine Ergebnisse
790	NCT00458744; Talotrexin in Treating Young Patients With Recurrent Solid Tumors or Leukemia That is Recurrent or Does Not Respond to Treatment; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00458744	Keine Ergebnisse
791	NCT00489203; Beclomethasone Dipropionate in Preventing Acute Graft-Versus-Host Disease in Patients Undergoing a Donor Stem Cell Transplant for Hematologic Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00489203	Keine Ergebnisse
792	NCT02120157; Phase II Trial of Myeloablative Conditioning & Transplantation of Partially HLA-mismatched Marrow With Post-transplant Cyclophosphamide for Peds Pts w/ Hematologic Malignancies; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02120157	Keine Ergebnisse
793	NCT03564470; Precision Diagnosis Directing HDACi and TKI Target Therapy for Adult Ph-like ALL; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03564470	Keine Ergebnisse
794	NCT00697684; Reduced Intensity Conditioning With Clofarabine, Antithymocyte Globulin (ATG), Total Lymphoid Irradiation (TLI) Followed by Allogeneic Stem Cell Transplant; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00697684	Keine Ergebnisse
795	NCT02181478; Intra-Osseous Co-Transplant of UCB and hMSC; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02181478	Keine Ergebnisse
796	NCT00003435; Antiviral Therapy Plus Either Peripheral Stem Cell or Umbilical Cord Blood Transplantation in Treating Patients Who Are HIV Positive and Have Hematologic Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003435	Keine Ergebnisse
797	NCT03480438; Treatment of Older Patients With B-precursor ALL With Sequential Dose Reduced Chemotherapy and Blinatumomab; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03480438	Keine Ergebnisse
798	NCT00008216; Blood Stem Cell Transplant in Treating Patients With Hematologic Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00008216	Keine Ergebnisse

799	NCT01588015; Vaccine Therapy in Preventing Cytomegalovirus Infection in Patients With Hematological Malignancies Undergoing Donor Stem Cell Transplant; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01588015	Keine Ergebnisse
800	NCT01475058; CD19 CAR T Cells for B Cell Malignancies After Allogeneic Transplant; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01475058	Keine Ergebnisse
801	NCT00008307; Combination Chemotherapy Followed by Donor Bone Marrow Transplant or Peripheral Stem Cell Transplant in Treating Patients With Hematologic Cancer or Genetic Disorders; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00008307	Keine Ergebnisse
802	NCT01093586; Donor Umbilical Cord Blood Stem Cell Transplant in Treating Patients With Hematologic Malignancies; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01093586	Keine Ergebnisse
803	NCT00179829; WT1 for the Detection of Minimal Residual Disease; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00179829	Keine Ergebnisse
804	NCT00003243; Combination Chemotherapy Plus Infusion of White Blood Cells in Treating Patients With Hematologic Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003243	Keine Ergebnisse
805	NCT02716233; A French Protocol for the Treatment of Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) in Children and Adolescents; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02716233	Keine Ergebnisse
806	NCT02973191; A Study to Determine Safety, Feasibility and Efficacy of JCAR015 in Adult Subjects With B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02973191	Keine Ergebnisse
807	NCT01528085; Evaluation of Efficacy and Safety of Nilotinib in Combination With Chemotherapy in Elderly Patients With Philadelphia Chromosome Positive Acute Lymphoblastic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01528085	Keine Ergebnisse
808	NCT02338050; Moxetumomab Pasudotox (CAT-8015, HA22) in Children With B-lineage Acute Lymphoblastic Leukemia and Minimal Residual Disease Prior to Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02338050	Keine Ergebnisse
809	NCT02581007; RIC Transplant Using Haplo Donors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02581007	Keine Ergebnisse
810	NCT00309842; Myeloablative Umbilical Cord Blood Transplantation in Hematological Diseases; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00309842	Keine Ergebnisse
811	NCT01284010; Biomarkers in Blood and Bone Marrow Samples From Patients With Acute Lymphoblastic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01284010	Keine Ergebnisse

812	NCT01445080; Sorafenib (BAY 43-9006) to Treat Children With Solid Tumors or Leukemias; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01445080	Keine Ergebnisse
813	NCT00027820; Total-Body Irradiation and Fludarabine Phosphate Followed by Donor Peripheral Blood Stem Cell Transplant in Treating Patients With Hematologic Malignancies or Kidney Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00027820	Keine Ergebnisse
814	NCT01175785; Infusion of Off-the-Shelf Expanded Cord Blood Cells to Augment Cord Blood Transplant in Patients With Hematologic Malignancies; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01175785	Keine Ergebnisse
815	NCT00890747; Sunitinib Malate in Treating HIV-Positive Patients With Cancer Receiving Antiretroviral Therapy; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00890747	Keine Ergebnisse
816	NCT01053494; Massage Therapy Given by Caregiver in Treating Quality of Life of Young Patients Undergoing Treatment for Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01053494	Keine Ergebnisse
817	NCT00098826; SB-715992 in Treating Patients With Acute Leukemia, Chronic Myelogenous Leukemia, or Advanced Myelodysplastic Syndromes; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00098826	Keine Ergebnisse
818	NCT01199562; Infection Prophylaxis and Management in Treating Cytomegalovirus (CMV) Infection in Patients With Hematologic Malignancies Previously Treated With Donor Stem Cell Transplant; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01199562	Keine Ergebnisse
819	NCT02670564; ALL SCTped FORUM - Pharmacogenomic Study (add-on Study); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02670564	Keine Ergebnisse
820	NCT00199082; Trial for the Treatment of Newly Diagnosed Mature B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia (B-ALL), Burkitt's Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL) and Other High-grade Lymphoma in Adults; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00199082	Keine Ergebnisse
821	NCT01747499; Azacitidine in Patients Undergoing Matched Unrelated Stem Cell Transplantation; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01747499	Keine Ergebnisse
822	NCT00799461; Internet-Based Program With or Without Telephone-Based Problem-Solving Training in Helping Long-Term Survivors of Hematopoietic Stem Cell Transplant Cope With Late Complications; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00799461	Keine Ergebnisse
823	NCT00343798; A Pilot Study to Evaluate the Co-Infusion of Ex Vivo Expanded Cord Blood Cells With an Unmanipulated Cord Blood Unit in Patients Undergoing Cord Blood Transplant for Hematologic Malignancies; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00343798	Keine Ergebnisse

824	NCT03314974; Myeloablative Allo HSCT With Related or Unrelated Donor for Heme Disorders; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03314974	Keine Ergebnisse
825	NCT00025415; Imatinib Mesylate in Treating Patients With Advanced Cancer and Liver Dysfunction; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00025415	Keine Ergebnisse
826	NCT01853631; Activated T-Cells Expressing 2nd or 3rd Generation CD19-Specific CAR, Advanced B-Cell NHL, ALL, and CLL (SAGAN); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01853631	Keine Ergebnisse
827	NCT00081055; OTI-010 for Graft-Versus-Host Disease Prophylaxis in Treating Patients Who Are Undergoing Donor Peripheral Stem Cell Transplantation for Hematologic Malignancies; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00081055	Keine Ergebnisse
828	NCT01558778; Mechanical Stimulation in Preventing Bone Density Loss in Patients Undergoing Donor Stem Cell Transplant; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01558778	Keine Ergebnisse
829	NCT01494103; Administration of Donor T Cells With the Caspase-9 Suicide Gene; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01494103	Keine Ergebnisse
830	NCT01159067; Deferasirox for Treating Patients Who Have Undergone Allogeneic Stem Cell Transplant and Have Iron Overload; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01159067	Keine Ergebnisse
831	NCT00357565; Hematopoietic Stem Cell Transplantation in the Treatment of Infant Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00357565	Keine Ergebnisse
832	NCT00544115; Donor Peripheral Stem Cell Transplant in Treating Patients With Advanced Hematologic Cancer or Other Disorders; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00544115	Keine Ergebnisse
833	NCT02487459; Safety Study of Gene Modified Donor T-Cells in Adults With Advanced Hematologic Malignancies; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02487459	Keine Ergebnisse
834	NCT02500550; Safety and Efficacy of Two Doses of ATIR101, a T-lymphocyte Enriched Leukocyte Preparation Depleted of Host Alloreactive T-cells, in Patients With a Hematologic Malignancy Who Received a Hematopoietic Stem Cell Transplantation From a Haploidentical Donor; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02500550	Keine Ergebnisse
835	NCT00290641; Chemotherapy and Total-Body Irradiation Followed by Donor Umbilical Cord Blood Transplant, Cyclosporine, and Mycophenolate Mofetil in Treating Patients With Hematologic Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00290641	Keine Ergebnisse
836	NCT01177371; High-Dose Busulfan and High-Dose Cyclophosphamide Followed By Donor Bone Marrow Transplant in Treating Patients With Leukemia, Myelodysplastic Syndrome,	Keine Ergebnisse

	Multiple Myeloma, or Recurrent Hodgkin or Non-Hodgkin Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01177371	
837	NCT01163201; T-Regulatory Cell and CD3 Depleted Double Umbilical Cord Blood Transplantation in Hematologic Malignancies; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01163201	Keine Ergebnisse
838	NCT02706392; Genetically Modified T-Cell Therapy in Treating Patients With Advanced ROR1+ Malignancies; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02706392	Keine Ergebnisse
839	NCT02264873; Phase I, Dose Escalation Study of Decitabine; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02264873	Keine Ergebnisse
840	NCT01174940; Test Extracorporeal Photopheresis (ECP) Treatment Before/After Allogeneic Bone Marrow Transplant (BMT) or Peripheral Blood Stem Cell (PBSC) Transplant to Prevent Graft Versus Host Disease; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01174940	Keine Ergebnisse
841	NCT01700751; Brentuximab Vedotin Prevention of (GVHD) After Unrelated Allogeneic Stem Cell Transplantation; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01700751	Keine Ergebnisse
842	NCT01129193; AR-42 in Treating Patients With Advanced or Relapsed Multiple Myeloma, Chronic Lymphocytic Leukemia, or Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01129193	Keine Ergebnisse
843	NCT01748721; MORAb-004 in Treating Young Patients With Recurrent or Refractory Solid Tumors or Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01748721	Keine Ergebnisse
844	NCT01295710; Study of US-ATG-F to Prevent Chronic Graft Versus Host Disease (GVHD); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01295710	Keine Ergebnisse
845	NCT00651716; T Cells in Predicting Acute Graft-Versus-Host Disease in Patients Undergoing Donor Stem Cell Transplant; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00651716	Keine Ergebnisse
846	NCT00002757; TITLE:Less Intensive Therapy for Children With Non-Hodgkin's Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002757	Keine Ergebnisse
847	NCT00994500; Vorinostat and Bortezomib in Treating Young Patients With Refractory or Recurrent Solid Tumors, Including Central Nervous System Tumors and Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00994500	Keine Ergebnisse
848	NCT03367299; Sequential Chemotherapy and Blinatumomab to Improve Minimal Residual Disease Response and Survival in Acute Lymphoblastic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03367299	Keine Ergebnisse

849	NCT02393157; Obinutuzumab and ICE Chemotherapy in Refractory/Recurrent CD20+ Mature NHL; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02393157	Keine Ergebnisse
850	NCT00101270; Oxaliplatin and Irinotecan in Treating Young Patients With Refractory Solid Tumors or Lymphomas; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00101270	Keine Ergebnisse
851	NCT02996773; Haploidentical BMT With Post-Transplant Cyclophosphamide and Bendamustine; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02996773	Keine Ergebnisse
852	NCT01158274; RO4929097 and Capecitabine in Treating Patients With Refractory Solid Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01158274	Keine Ergebnisse
853	NCT01949129; Allogeneic Stem Cell Transplantation for Children and Adolescents With Acute Lymphoblastic Leukaemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01949129	Keine Ergebnisse
854	NCT00723099; Donor Umbilical Cord Blood Transplant in Treating Patients With Hematologic Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00723099	Keine Ergebnisse
855	NCT00133367; Study of Unrelated Cord Blood Transplantation Using Tacrolimus and Sirolimus; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00133367	Keine Ergebnisse
856	NCT01814488; A Phase II Study on Allogeneic Stem Cell Transplantation in Patients With Active Acute Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01814488	Keine Ergebnisse
857	NCT03336567; Perceptions of Cell and Gene Therapies (CGT) for the Treatment of Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03336567	Keine Ergebnisse
858	NCT00014235; Fludarabine Phosphate and Total-Body Radiation Followed by Donor Peripheral Blood Stem Cell Transplant and Immunosuppression in Treating Patients With Hematologic Malignancies; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00014235	Keine Ergebnisse
859	NCT00627666; Donor Stem Cell Transplant After Busulfan, Fludarabine, and Antithymocyte Globulin in Treating Patients With Hematological Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00627666	Keine Ergebnisse
860	NCT00060372; Ipilimumab After Allogeneic Stem Cell Transplant in Treating Patients With Persistent or Progressive Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00060372	Keine Ergebnisse
861	NCT00345826; Dasatinib in Treating Patients With Chronic Myelogenous Leukemia or Acute Lymphoblastic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00345826	Keine Ergebnisse
862	NCT00536601; High-Dose Chemotherapy With or Without Total-Body Irradiation Followed by Autologous Stem Cell Transplant in	Keine Ergebnisse

	Treating Patients With Hematologic Cancer or Solid Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00536601	
863	NCT00327678; Treatment of Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) in Younger Adults; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00327678	Keine Ergebnisse
864	NCT02566395; Stem Cell Transplantation From HLA Partially-Matched Related Donors for Patients With Hematologic Malignancies; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02566395	Keine Ergebnisse
865	NCT03553238; Precision Diagnosis Directing HDACi Chidamide Target Therapy for Adult ETP-ALL; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03553238	Keine Ergebnisse
866	NCT00003187; Bone Marrow Transplantation in Treating Patients With Leukemia, Myelodysplasia, or Lymphoblastic Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003187	Keine Ergebnisse
867	NCT00899015; Assessing Arsenic Trioxide in Young Patients With Leukemia or Lymphoma Who Were Treated on Clinical Trial NCI-00-C-0070J; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00899015	Keine Ergebnisse
868	NCT00608361; Dasatinib in Treating Patients With Solid Tumors or Lymphomas That Are Metastatic or Cannot Be Removed By Surgery; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00608361	Keine Ergebnisse
869	NCT01239875; Vaccine Therapy With or Without Cryosurgery in Treating Patients With Residual, Relapsed, or Refractory B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01239875	Keine Ergebnisse
870	NCT00006251; Fludarabine Phosphate, Low-Dose Total-Body Irradiation, and Donor Stem Cell Transplant Followed by Cyclosporine, Mycophenolate Mofetil, Donor Lymphocyte Infusion in Treating Patients With Hematopoietic Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00006251	Keine Ergebnisse
871	NCT01120457; First in Human Study to Determine the Safety, Tolerability and Preliminary Efficacy of an Anti-CXCR4 Antibody in Subjects With Acute Myelogenous Leukemia and Selected B-cell Cancers; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01120457	Keine Ergebnisse
872	NCT00534430; Busulfan, Etoposide, and Total-Body Irradiation in Treating Patients Undergoing Donor Stem Cell or Bone Marrow Transplant for Advanced Hematologic Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00534430	Keine Ergebnisse
873	NCT02112916; Combination Chemotherapy With or Without Bortezomib in Treating Younger Patients With Newly Diagnosed T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia or Stage II-IV T-Cell Lymphoblastic Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02112916	Keine Ergebnisse

874	NCT00152139; Stem Cell Transplantation for Patients With Hematologic Malignancies; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00152139	Keine Ergebnisse
875	NCT02617004; Multicenter Trial Treatment of Philadelphia Chromosome Negative B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia of Young Adults; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02617004	Keine Ergebnisse
876	NCT03533816; Expanded/Activated Gamma Delta T-cell Infusion Following Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Post-transplant Cyclophosphamide; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03533816	Keine Ergebnisse
877	NCT02134782; Yoga Fatigue Study; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02134782	Keine Ergebnisse
878	NCT02722668; UCB Transplant for Hematological Diseases Using a Non Myeloablative Prep; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02722668	Keine Ergebnisse
879	NCT03399773; Infusion of Expanded Cord Blood Cells in Addition to Single Cord Blood Transplant in Treating Patients With Acute Leukemia, Chronic Myeloid Leukemia, or Myelodysplastic Syndromes; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03399773	Keine Ergebnisse
880	NCT01749111; Comparison Between Cyclophosphamide and Combination of Methotrexate + Calcineurin Inhibitor for GVHD Prophylaxis; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01749111	Keine Ergebnisse
881	NCT00898755; Collecting and Storing Tissue From Young Patients With Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00898755	Keine Ergebnisse
882	NCT01597778; Double Cord Versus Haploidentical (BMT CTN 1101); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01597778	Keine Ergebnisse
883	NCT01517347; Efficiency Study of Low Dose of IL-2 to Prevent Relapse in Standard Risk Leukemia After Transplantation; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01517347	Keine Ergebnisse
884	NCT02728700; Sirolimus and Mycophenolate Mofetil in Preventing GVHD in Patients With Hematologic Malignancies Undergoing HSCT; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02728700	Keine Ergebnisse
885	NCT00914940; Selective Depletion of CD45RA+T Cells From Allogeneic Peripheral Blood Stem Cell Grafts for the Prevention of GVHD; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00914940	Keine Ergebnisse
886	NCT02935543; CART19 in Patient With ALL; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02935543	Keine Ergebnisse
887	NCT02188290; Transplant-Related Mortality in Patients Undergoing a Peripheral Blood Stem Cell Transplantation or an Umbilical Cord Blood Transplantation; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02188290	Keine Ergebnisse
888	NCT00003196; Low-Dose Total Body Irradiation and Donor Peripheral Blood Stem Cell Transplant Followed by Donor	Keine Ergebnisse

	Lymphocyte Infusion in Treating Patients With Non-Hodgkin Lymphoma, Chronic Lymphocytic Leukemia, or Multiple Myeloma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003196	
889	NCT02646839; KIR Favorable Mismatched Haplo Transplant and KIR Polymorphism in ALL/AML/MDS Allo-HCT Children; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02646839	Keine Ergebnisse
890	NCT00089037; Sirolimus, Tacrolimus, and Methotrexate in Preventing Acute Graft-Versus-Host Disease in Patients With Hematologic Cancer Who Are Undergoing Donor Stem Cell Transplantation; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00089037	Keine Ergebnisse
891	NCT00096096; Tacrolimus and Mycophenolate Mofetil in Preventing Acute Graft-Versus-Host Disease in Patients With Advanced Hematologic Cancer Who Are Undergoing Donor Stem Cell Transplantation; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00096096	Keine Ergebnisse
892	NCT00357084; Methotrexate and Glucocorticoids in Treating Patients With Newly Diagnosed Acute Graft-Versus-Host Disease After Donor Stem Cell Transplant; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00357084	Keine Ergebnisse
893	NCT01085617; Standard Chemotherapy With or Without Nelarabine or Rituximab in Treating Patients With Newly Diagnosed Acute Lymphoblastic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01085617	Keine Ergebnisse
894	NCT01685411; Busulfan and Cyclophosphamide Followed By ALLO BMT; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01685411	Keine Ergebnisse
895	NCT01240525; Donor Lymphocyte Infusion After Stem Cell Transplant in Treating Patients With Haematological Cancers; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01240525	Keine Ergebnisse
896	NCT00001623; Bone Marrow Transplant Studies for Safe and Effective Treatment of Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00001623	Keine Ergebnisse
897	NCT00725062; Donor T Cells in Treating Patients With High-Risk Hematologic Cancer Undergoing Donor Peripheral Blood Stem Cell Transplant; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00725062	Keine Ergebnisse
898	NCT01920737; A Novel "Pediatric-Inspired" Regimen With Reduced Myelosuppressive Drugs for Adults (Aged 18-60) With Newly Diagnosed Ph Negative Acute Lymphoblastic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01920737	Keine Ergebnisse
899	NCT00521430; Donor Stem Cell Transplant After Conditioning Therapy in Treating Patients With Hematologic Cancer, Recurrent or Metastatic Solid Tumor, or Other Disease; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00521430	Keine Ergebnisse
900	NCT00365287; Combination Chemotherapy and Total-Body Irradiation Before Donor Umbilical Cord Blood Transplant in	Keine Ergebnisse

	Treating Patients With Advanced Hematologic Cancer, Metastatic Breast Cancer, or Kidney Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00365287	
901	NCT00005641; Removal of T Cells to Prevent Graft-Versus-Host Disease in Patients Undergoing Bone Marrow Transplantation; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00005641	Keine Ergebnisse
902	NCT00750009; Personalized Information or Basic Information in Helping Patients Make Decisions About Participating in a Clinical Trial; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00750009	Keine Ergebnisse
903	NCT00003816; Combination Chemotherapy and Donor Stem Cell Transplant in Treating Patients With Aplastic Anemia or Hematologic Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003816	Keine Ergebnisse
904	NCT00900120; Collecting and Storing Blood Samples From Patients With Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00900120	Keine Ergebnisse
905	NCT00996047; S9007, Study of Bone Marrow and Blood Samples From Patients With Leukemia or Other Hematopoietic Cancers; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00996047	Keine Ergebnisse
906	NCT00898612; Early Detection of Graft-Versus-Host Disease in Patients Undergoing a Donor Bone Marrow Transplant; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00898612	Keine Ergebnisse
907	NCT00079222; Voriconazole Compared With Itraconazole in Preventing Fungal Infections in Patients Undergoing Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00079222	Keine Ergebnisse
908	NCT00053989; Peripheral Stem Cell Transplant in Treating Patients With Hematologic Cancer or Aplastic Anemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00053989	Keine Ergebnisse
909	NCT00014469; Combination Chemotherapy Followed by Bone Marrow Transplantation in Treating Patients With Advanced Hematologic Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00014469	Keine Ergebnisse
910	NCT00004232; Bone Marrow and Peripheral Stem Cell Transplantation in Treating Patients With Hematologic Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00004232	Keine Ergebnisse
911	NCT00006348; Ondansetron in Treating Patients With Advanced Cancer and Chronic Nausea and Vomiting Not Caused by Cancer Treatment; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00006348	Keine Ergebnisse
912	NCT02661035; Allo HSCT Using RIC for Hematological Diseases; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02661035	Keine Ergebnisse

913	NCT00006379; Non-Ablative Allo HSCT For Hematologic Malignancies or SAA; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00006379	Keine Ergebnisse
914	NCT00957736; Chronic Graft-Versus-Host Disease in Patients Who Have Undergone Donor Stem Cell Transplant; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00957736	Keine Ergebnisse
915	NCT00949052; Genetic Susceptibility and Risk of Second Cancers in Patients Who Have Undergone Stem Cell Transplant for Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00949052	Keine Ergebnisse
916	NCT00045292; Valacyclovir in Preventing Cytomegalovirus Infection in Patients Who Are Undergoing Donor Stem Cell Transplantation; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00045292	Keine Ergebnisse
917	NCT02872987; GMALL Registry and Collection of Biomaterial: Prospective Data Collection Regarding Diagnosis, Treatment and Outcome of Adult Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) Patients and Related Diseases Associated With a Prospective Collection of Biomaterial; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02872987	Keine Ergebnisse
918	NCT00290628; Donor Umbilical Cord Blood Transplant in Treating Patients With Hematologic Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00290628	Keine Ergebnisse
919	NCT00253552; G-CSF-Treated Donor Bone Marrow Transplant in Treating Patients With Hematologic Disorders; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00253552	Keine Ergebnisse
920	NCT00719888; Umbilical Cord Blood Transplant, Cyclophosphamide, Fludarabine Phosphate, and Total-Body Irradiation in Treating Patients With Hematologic Disease; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00719888	Keine Ergebnisse
921	NCT00038818; CD8 DLI for Patients With Relapse or Residual Disease Following Allogeneic Stem Cell Transplantation; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00038818	Keine Ergebnisse
922	NCT00897767; Collecting Tissue Samples From Patients With Leukemia or Other Blood Disorders Planning to Enroll in an ECOG Leukemia Treatment Clinical Trial; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00897767	Keine Ergebnisse
923	NCT00378781; Heparin or M-EDTA in Preventing Catheter-Related Infections and Blockages in Patients at High Risk for a Catheter-Related Infection; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00378781	Keine Ergebnisse
924	NCT00423826; Umbilical Cord Blood Stem Cell Transplant in Treating Patients With Hematologic Cancer or Other Disease; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00423826	Keine Ergebnisse
925	NCT02888977; Tyrosine Kinase Inhibitors and Low Intensity Chemotherapy in Ph+ ALL; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02888977	Keine Ergebnisse

926	NCT00732316; Donor Stem Cell Transplant After Busulfan, Fludarabine, and Antithymocyte Globulin in Treating Patients With Hematologic Cancer or Myelodysplastic Syndrome; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00732316	Keine Ergebnisse
927	NCT00796068; Treosulfan, Fludarabine Phosphate, and Total-Body Irradiation in Treating Patients With Hematological Cancer Who Are Undergoing Umbilical Cord Blood Transplant; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00796068	Keine Ergebnisse
928	NCT00003805; Prevention of Infection in Patients With Hematologic Cancer and Persistent Fever Caused by a Low White Blood Cell Count; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003805	Keine Ergebnisse
929	NCT03541083; Blinatumomab Added to Prephase and Consolidation Therapy in Precursor B-acute Lymphoblastic Leukemia in Adults.; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03541083	Keine Ergebnisse
930	NCT00305851; Music Therapy or Book Discussion in Improving Quality of Life in Young Patients Undergoing Stem Cell Transplant; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00305851	Keine Ergebnisse
931	NCT00133991; Combination Chemotherapy and Rituximab in Treating Patients With Newly Diagnosed Burkitt's Lymphoma or Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00133991	Keine Ergebnisse
932	NCT00295997; Donor Stem Cell Transplant in Treating Patients With Hematologic Cancer, Metastatic Kidney Cancer, or Aplastic Anemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00295997	Keine Ergebnisse
933	NCT01137643; Tissue, Blood, and Body Fluid Sample Collection From Patients With Hematologic Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01137643	Keine Ergebnisse
934	NCT00005805; St. John's Wort in Relieving Fatigue in Patients Undergoing Chemotherapy or Hormone Therapy for Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00005805	Keine Ergebnisse
935	NCT00935090; 3'-Deoxy-3'-[18F] Fluorothymidine PET Imaging in Patients With Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00935090	Keine Ergebnisse
936	NCT01137825; Registry of Older Patients With Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01137825	Keine Ergebnisse
937	NCT00005854; Bone Marrow Transplantation in Treating Patients With Hematologic Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00005854	Keine Ergebnisse
938	NCT01101412; Antimicrobial Solution or Saline Solution in Maintaining Catheter Patency and Preventing Catheter-Related Blood Infections in Patients With Malignancies; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01101412	Keine Ergebnisse

939	NCT00806767; Fludarabine, Busulfan, and Antilymphocyte Globulin Followed by Donor Stem Cell Transplant in Treating Older Patients With Hematological Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00806767	Keine Ergebnisse
940	NCT00082654; Study of the Emotional Needs of Caregivers of Stem Cell Transplantation Patients; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00082654	Keine Ergebnisse
941	NCT00199186; Study Comparing Imatinib With Chemotherapy as Induction in Elderly Patients With Philadelphia Positive Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00199186	Keine Ergebnisse
942	NCT00376922; Music in Reducing Anxiety and Pain in Adult Patients Undergoing Bone Marrow Biopsy for Hematologic Cancers or Other Diseases; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00376922	Keine Ergebnisse
943	NCT01517035; Improving Blood Stem Cell Collection and Transplant Procedures; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01517035	Keine Ergebnisse
944	NCT00005092; Chemotherapy, Radiation Therapy, and Peripheral Stem Cell Transplantation in Treating Patients With Hematologic Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00005092	Keine Ergebnisse
945	NCT03286634; ASIA Down Syndrome Acute Lymphoblastic Leukemia 2016; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03286634	Keine Ergebnisse
946	NCT00002980; Decitabine in Treating Patients With Melanoma or Other Advanced Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002980	Keine Ergebnisse
947	NCT00002504; Interleukin-2 Plus Interferon Alfa in Treating Adults With Metastatic Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002504	Keine Ergebnisse
948	NCT00004036; Combination Chemotherapy Plus Amifostine in Treating Patients With Advanced Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00004036	Keine Ergebnisse
949	NCT00003451; Interleukin-12 Followed by Interferon Alfa in Treating Patients With Advanced Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003451	Keine Ergebnisse
950	NCT00003331; Combination Chemotherapy in Treating Patients With Advanced Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003331	Keine Ergebnisse
951	NCT00003082; Monoclonal Antibody Therapy in Treating Patients With Advanced Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003082	Keine Ergebnisse
952	NCT00445952; Natural History Study of Fungal Infections of the Blood in Patients With Cancer or in Patients Who Have Undergone	Keine Ergebnisse

	a Stem Cell Transplant; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00445952	
953	NCT00006083; Dalteparin to Prevent Complications in Cancer Patients Receiving Chemotherapy Through a Catheter; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00006083	Keine Ergebnisse
954	NCT00042900; Pyroxamide in Treating Patients With Advanced Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00042900	Keine Ergebnisse
955	NCT00001748; HLA-Mismatched Peripheral Blood Mobilized Hematopoietic Precursor Cell Transplantation for Hematological Malignancies; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00001748	Keine Ergebnisse
956	NCT00003687; Treatment for Chronic Pain in Patients With Advanced Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003687	Keine Ergebnisse
957	NCT00003270; Chemotherapy, Radiation Therapy, and Umbilical Cord Blood Transplantation in Treating Patients With Hematologic Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003270	Keine Ergebnisse
958	NCT00109993; Campath-1H + FK506 and Methylprednisolone for GVHD; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00109993	Keine Ergebnisse
959	NCT01408043; Etoposide, Filgrastim, and Plerixafor in Improving Stem Cell Mobilization in Treating Patients With Non-Hodgkin Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01408043	Keine Ergebnisse
960	NCT00008164; Umbilical Cord Blood and Placental Blood Transplantation in Treating Patients With Hematologic Cancer or Aplastic Anemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00008164	Keine Ergebnisse
961	NCT00003913; Umbilical Cord Blood Transplantation in Treating Patients With Hematologic Cancer or Nonmalignant Hematologic Disease; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003913	Keine Ergebnisse
962	NCT01251575; Sirolimus, Cyclosporine, and Mycophenolate Mofetil in Preventing Graft-versus-Host Disease in Treating Patients With Blood Cancer Undergoing Donor Peripheral Blood Stem Cell Transplant; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01251575	Keine Ergebnisse
963	NCT02577094; Testing a Reduced Conditioning Regimen FB2A2 Preceded by a Fractionated Radio-immunotherapy (RIT) With 90Y-Epratuzumab Before Allogeneic Stem Cell Transplantation for Patients With Lymphocyte B CD22 Positive Acute Lymphoblastic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02577094	Keine Ergebnisse
964	NCT00066248; Cyproheptadine and Megestrol in Preventing Weight Loss in Children With Cachexia Caused By Cancer or Cancer Treatment; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00066248	Keine Ergebnisse
965	NCT01386619; NK DLI in Patients After Human Leukocyte Antigen (HLA)-Haploidentical Hematopoietic Stem Cell Transplantation (HSCT); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01386619	Keine Ergebnisse

966	NCT02988466; Reduced Intensity (RIC) Conditioning And Transplantation of HLA-Haploidentical Related Hematopoietic; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02988466	Keine Ergebnisse
967	NCT00005852; Bone Marrow Transplantation in Treating Patients With Severe Aplastic Anemia or Rejection of Previous Bone Marrow Transplant; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00005852	Keine Ergebnisse
968	NCT00891137; Safety Study of Human Myeloid Progenitor Cells (CLT-008) After Cord Blood Transplant for Hematologic Malignancy; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00891137	Keine Ergebnisse
969	NCT02047578; Targeted Busulfan, Fludarabine, Etoposide Conditioning Regimen for HSCT in Childhood and Adolescent ALL.; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02047578	Keine Ergebnisse
970	NCT00458848; Chemotherapy With or Without Imatinib and/or Peripheral Stem Cell Transplant in Acute Lymphoblastic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00458848	Keine Ergebnisse
971	NCT00068523; Ultraviolet-B Light Therapy and Allogeneic Stem Cell Transplantation in Treating Patients With Hematologic Malignancies; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00068523	Keine Ergebnisse
972	NCT01574274; SC-PEG Asparaginase vs. Oncaspar in Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) and Lymphoblastic Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01574274	Keine Ergebnisse
973	NCT00265837; Laboratory-Treated Donor Bone Marrow in Treating Patients Who Are Undergoing a Donor Bone Marrow Transplant for Hematologic Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00265837	Keine Ergebnisse
974	NCT02518113; A Study of LY3039478 in Combination With Dexamethasone in Participants With T-ALL/T-LBL; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02518113	Keine Ergebnisse
975	NCT01991457; Fludarabine / Total Body Irradiation Regimen for ALLO HCT in Acute Lymphoblastic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01991457	Keine Ergebnisse
976	NCT00003408; Biological Therapy Following Chemotherapy and Peripheral Stem Cell Transplantation in Treating Patients With Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003408	Keine Ergebnisse
977	NCT02333058; Treosulfan-based Conditioning in Paediatric Patients With Haematological Malignancies; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02333058	Keine Ergebnisse
978	NCT00003538; Prevention of Graft-Versus-Host Disease in Patients Undergoing Bone Marrow Transplantation; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003538	Keine Ergebnisse
979	NCT00993694; Methemoglobinemia in Young Patients With Hematologic Cancer or Aplastic Anemia Treated With Dapsone; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00993694	Keine Ergebnisse

980	NCT03494569; Total Marrow and Lymphoid Irradiation, Fludarabine, and Melphalan Before Donor Stem Cell Transplant in Treating Participants With High-Risk Acute Leukemia or Myelodysplastic Syndrome; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03494569	Keine Ergebnisse
981	NCT00053157; Sargramostim in Reducing Graft-Versus-Host Disease in Patients Who Are Undergoing Donor Stem Cell Transplantation for Hematologic Cancer or Aplastic Anemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00053157	Keine Ergebnisse
982	NCT00813501; Immunologic Diagnostic Blood Test in Predicting Side-Effects in Patients Undergoing a Donor Stem Cell Transplant for Hematologic Cancer or Other Diseases; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00813501	Keine Ergebnisse
983	NCT00010283; Beclomethasone in Treating Patients With Graft-Versus-Host Disease of the Esophagus, Stomach, Small Intestine, or Colon; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00010283	Keine Ergebnisse
984	NCT00066599; Voriconazole in Preventing Fungal Infections in Children With Neutropenia After Chemotherapy; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00066599	Keine Ergebnisse
985	NCT00014391; Ribavirin With or Without Monoclonal Antibody Therapy in Treating Patients Who Develop RSV Pneumonia Following Peripheral Stem Cell Transplantation; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00014391	Keine Ergebnisse
986	NCT00003883; Itraconazole Compared With Fluconazole to Prevent Infections in Patients Undergoing Peripheral Stem Cell or Bone Marrow Transplantation; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003883	Keine Ergebnisse
987	NCT00899951; Studying Fentanyl in Patients With Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00899951	Keine Ergebnisse
988	NCT00004230; Captopril in Treating Patients Undergoing Bone Marrow or Stem Cell Transplantation; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00004230	Keine Ergebnisse
989	NCT00952185; Influenza Vaccine in Preventing Flu in Patients Who Have Undergone Stem Cell Transplant and in Healthy Volunteers; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00952185	Keine Ergebnisse
990	NCT01077440; Presence of Donor-Derived DNA in Semen Samples From Cancer Survivors Who Underwent Donor Stem Cell Transplant; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01077440	Keine Ergebnisse
991	NCT00964821; Flu Vaccine in Preventing Influenza Infection in Healthy Volunteers and in Patients Who Have Undergone Stem Cell Transplant; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00964821	Keine Ergebnisse
992	NCT00951626; A Standardized Nursing Intervention Protocol for HCT Patients; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00951626	Keine Ergebnisse

993	NCT00946283; Lactobacillus in Preventing Infection in Patients Undergoing a Donor Stem Cell Transplant for Hematologic Cancer or Myelodysplastic Syndrome; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00946283	Keine Ergebnisse
994	NCT00900068; Blood Samples From Patients on a Clinical Trial to CINV During HSCT; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00900068	Keine Ergebnisse
995	NCT00770419; Perceptions of Burden in Patients With Late-Stage Cancer and Their Caregivers; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00770419	Keine Ergebnisse
996	NCT01316744; Ketamine Hydrochloride and Best Pain Management in Treating Cancer Patients With Neuropathic Pain; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01316744	Keine Ergebnisse
997	NCT00324324; Moxifloxacin in Preventing Bacterial Infections in Patients Who Have Undergone Donor Stem Cell Transplant; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00324324	Keine Ergebnisse
998	NCT00004258; EMD 121974 in Treating Patients With Locally Advanced or Metastatic Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00004258	Keine Ergebnisse
999	NCT00006042; Cyclophosphamide Plus Bone Marrow Transplantation in Treating Patients With Hematologic Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00006042	Keine Ergebnisse
1000	NCT01643603; Dasatinib for Immune Modulation After Donor Stem Cell Transplant for Hematologic Malignancies; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01643603	Keine Ergebnisse
1001	NCT00445731; A Structured Walking Program or Standard Therapy in Cancer Patients Undergoing a Donor Bone Marrow Transplant; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00445731	Keine Ergebnisse
1002	NCT01361438; De Novo Adult Philadelphia Chromosome Positive (Ph+) Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) Patients; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01361438	Keine Ergebnisse
1003	NCT00036790; Motexafin Gadolinium and Doxorubicin in Treating Patients With Advanced Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00036790	Keine Ergebnisse
1004	NCT00062231; Moxifloxacin Compared With Ciprofloxacin/Amoxicillin in Treating Fever and Neutropenia in Patients With Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00062231	Keine Ergebnisse
1005	NCT00110045; Caspofungin Acetate in Treating Aspergillosis in Patients With Hematologic Cancer or in Patients Who Have Undergone a Stem Cell Transplant; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00110045	Keine Ergebnisse

1006	NCT01616238; A Study for Older Adults With Acute Lymphoblastic Leukaemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01616238	Keine Ergebnisse
1007	NCT00008359; Caspofungin Acetate Compared With Amphotericin B Liposomal in Treating Patients With Persistent Fever and Neutropenia Following Cancer Treatment; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00008359	Keine Ergebnisse
1008	NCT00956475; Quality of Life in Younger Leukemia and Lymphoma Survivors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00956475	Keine Ergebnisse
1009	NCT03564704; Precision Diagnosis Directing HDACi Chidamide Target Therapy for Adult T-LBL/ALL; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03564704	Keine Ergebnisse
1010	NCT00006350; Mycophenolate Mofetil, Tacrolimus, Daclizumab, and Donor Peripheral Stem Cell Transplantation in Treating Patients With Hematologic Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00006350	Keine Ergebnisse
1011	NCT00301912; Busulfan and Fludarabine Before Donor Stem Cell Transplant in Treating Patients With Hematologic Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00301912	Keine Ergebnisse
1012	NCT00534118; Donor Lymphocyte Infusion in Treating Patients With Recurrent or Persistent Hematologic Cancer After Donor Stem Cell Transplant; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00534118	Keine Ergebnisse
1013	NCT00890435; Decision Making About Participating in Pharmacokinetic Studies in Patients Enrolled in a Phase I Treatment Clinical Trial; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00890435	Keine Ergebnisse
1014	NCT00740467; Stem Cell Transplant in Treating Patients With Hematological Cancer or Other Disorders; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00740467	Keine Ergebnisse
1015	NCT00301951; Low-Dose Fludarabine, Busulfan, and Anti-Thymocyte Globulin Followed By Donor Umbilical Cord Blood Transplant in Treating Patients With Advanced Hematologic Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00301951	Keine Ergebnisse
1016	NCT00003294; Chemotherapy Given With Amifostine and Filgrastim in Treating Patients With Recurrent or Metastatic Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003294	Keine Ergebnisse
1017	NCT00281814; Caregiver Support in the Coping of Patients Who Are Undergoing a Donor Bone Marrow Transplant; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00281814	Keine Ergebnisse
1018	NCT00281801; Caregiver Support in the Quality of Life of Patients Who Are Undergoing Donor Bone Marrow Transplantation; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00281801	Keine Ergebnisse

1019	NCT00020865; Levofloxacin Compared With Cefepime in Treating Cancer Patients With Fever and Neutropenia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00020865	Keine Ergebnisse
1020	NCT02553460; Total Therapy for Infants With Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) I; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02553460	Keine Ergebnisse
1021	NCT00919425; S9910, Collecting and Storing Blood and Bone Marrow Samples From Patients With Hematologic Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00919425	Keine Ergebnisse
1022	NCT00064311; Ravuconazole in Preventing Fungal Infections in Patients Undergoing Allogeneic Stem Cell Transplantation; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00064311	Keine Ergebnisse
1023	NCT02065154; Post Transplant Cyclophosphamide (Cytosan) for GvHD Prophylaxis; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02065154	Keine Ergebnisse
1024	NCT01139151; 4'-Thio-araC (Thiarabine) in Advanced Hematologic Malignancies; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01139151	Keine Ergebnisse
1025	NCT00002502; Combination Chemotherapy and Bone Marrow Transplantation in Treating Patients With Leukemia or Myelodysplastic Syndrome; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002502	Keine Ergebnisse
1026	NCT00005622; Donor Bone Marrow Transplant in Treating Patients With Leukemia, Lymphoma, or Nonmalignant Hematologic Disorders; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00005622	Keine Ergebnisse
1027	NCT00002553; Chemotherapy Plus Radiation Therapy and Biological Therapy in Treating Patients With Hematologic Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002553	Keine Ergebnisse
1028	NCT00003838; Specialized Blood Cell Transplants for Cancers of the Blood and Bone Marrow; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003838	Keine Ergebnisse
1029	NCT00004061; Biological Therapy in Treating Patients Undergoing Radiation Therapy, Chemotherapy, and Peripheral Stem Cell Transplantation for Hematologic Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00004061	Keine Ergebnisse
1030	NCT00179764; Immunoablative Mini Transplant (Hematopoietic Peripheral Blood Stem Cell Transplant [HPBSC]); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00179764	Keine Ergebnisse
1031	NCT02750254; Azacitidine in Haploidentical Donor Hematopoietic Cell Transplantation; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02750254	Keine Ergebnisse
1032	NCT03066466; Randomized Study: Standard of Care With or Without Atorvastatin for Prevention of GVHD for Matched	Keine Ergebnisse

	Unrelated Donor BMT; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03066466	
1033	NCT00055653; Donor Umbilical Cord Blood Transplantation in Treating Patients With Leukemia, Lymphoma, or Nonmalignant Hematologic Disorders; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00055653	Keine Ergebnisse
1034	NCT00002456; Graft-Versus-Host Disease Prevention in Treating Patients Who Are Undergoing Bone Marrow Transplantation; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002456	Keine Ergebnisse
1035	NCT03471260; Study of Venetoclax With the mIDH1 Inhibitor Ivosidenib (AG120) in IDH1-Mutated Hematologic Malignancies; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03471260	Keine Ergebnisse
1036	NCT01010217; Mismatched Transplantation Using High-dose Post-transplant Cyclophosphamide; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01010217	Keine Ergebnisse
1037	NCT00036712; Light-Emitting Diode Therapy in Preventing Mucositis in Children Receiving Chemotherapy With or Without Radiation Therapy Before Bone Marrow Transplantation; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00036712	Keine Ergebnisse
1038	NCT00054236; Combination Chemotherapy Followed By Umbilical Cord Blood Transplantation in Treating Patients With Hematologic Cancer or Severe Aplastic Anemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00054236	Keine Ergebnisse
1039	NCT00005988; Bone Marrow Transplantation With Specially Treated Bone Marrow in Treating Patients With Hematologic Cancer That Have Not Responded to Previous Therapy; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00005988	Keine Ergebnisse
1040	NCT00716911; Measuring Changes in Blood in Patients at High Risk of Cytomegalovirus Infection After Undergoing Donor Bone Marrow Transplant or Peripheral Blood Stem Cell Transplant; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00716911	Keine Ergebnisse
1041	NCT00006098; PS-341 in Treating Patients With Hematologic Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00006098	Keine Ergebnisse
1042	NCT00301860; Donor Stem Cell Transplant Followed By Donor White Blood Cell Infusions in Treating Young Patients With Hematologic Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00301860	Keine Ergebnisse
1043	NCT00304018; Donor Umbilical Cord Blood Transplant in Treating Patients With Advanced Hematologic Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00304018	Keine Ergebnisse
1044	NCT00005804; Bone Marrow Transplantation in Treating Patients With Hematologic Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00005804	Keine Ergebnisse

1045	NCT00376480; Laboratory-Treated Peripheral Blood Cell Infusion After Donor Stem Cell Transplant in Treating Patients With Hematologic Cancers or Other Diseases; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00376480	Keine Ergebnisse
1046	NCT02890758; Phase I Trial of Universal Donor NK Cell Therapy in Combination With ALT803; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02890758	Keine Ergebnisse
1047	NCT01794299; Safety and Efficacy of Donor T-lymphocytes Depleted ex Vivo of Host Alloreactive T-cells (ATIR) in Patients With a Hematologic Malignancy Who Received a Hematopoietic Stem Cell Transplantation From a Haploidentical Donor; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01794299	Keine Ergebnisse
1048	NCT00004255; Treatment of Bone Marrow to Prevent Graft-Versus-Host Disease in Patients With Acute or Chronic Leukemia Undergoing Bone Marrow Transplantation; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00004255	Keine Ergebnisse
1049	NCT00005967; Tipifarnib in Treating Patients With Advanced Hematologic Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00005967	Keine Ergebnisse
1050	NCT00005606; Peripheral Blood Lymphocyte Therapy to Prevent Lymphoproliferative Disorders Caused by Epstein-Barr Virus in Patients Who Have Undergone Transplantation; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00005606	Keine Ergebnisse
1051	NCT00003398; Bone Marrow Transplantation in Treating Patients With Hematologic Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003398	Keine Ergebnisse
1052	NCT00006220; Arsenic Trioxide With or Without Tretinoin in Treating Patients With Hematologic Cancer That Has Not Responded to Previous Therapy; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00006220	Keine Ergebnisse
1053	NCT00002961; Chemotherapy With or Without Total-Body Irradiation Prior to Bone Marrow Transplantation in Treating Children With Acute Lymphoblastic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002961	Keine Ergebnisse
1054	NCT00003395; Arsenic Trioxide in Treating Patients With Advanced Hematologic Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003395	Keine Ergebnisse
1055	NCT00823524; Donor Natural Killer Cells After Donor Stem Cell Transplant in Treating Patients With Advanced Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00823524	Keine Ergebnisse
1056	NCT00004239; 506U78 in Treating Patients With Hematologic Cancer and Kidney or Liver Impairment; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00004239	Keine Ergebnisse

1057	NCT00424242; Pemetrexed Disodium in the Cerebrospinal Fluid of Patients With Leptomeningeal Metastases; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00424242	Keine Ergebnisse
1058	NCT00782145; A Web-Based Stem Cell Transplant Support System or Standard Care in Young Patients Undergoing Stem Cell Transplant and Their Families; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00782145	Keine Ergebnisse
1059	NCT00005634; Suberoylanilide Hydroxamic Acid in Treating Patients With Advanced Solid Tumors That Have Not Responded to Previous Therapy; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00005634	Keine Ergebnisse
1060	NCT00003107; Interleukin-12 in Treating Patients With Hematologic Cancers or Solid Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003107	Keine Ergebnisse
1061	NCT00080925; T-Cell-Depleted Allogeneic Stem Cell Transplantation After Immunoablative Induction Chemotherapy and Reduced-Intensity Transplantation Conditioning in Treating Patients With Hematologic Malignancies; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00080925	Keine Ergebnisse
1062	NCT00002673; Immunotherapy in Treating Patients Who Are Undergoing Bone Marrow or Peripheral Stem Cell Transplantation; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002673	Keine Ergebnisse
1063	NCT02639559; Safety and Efficacy of BL-8040 for the Mobilization of Donor Hematopoietic Stem Cells and Allogeneic Transplantation in Patients With Advanced Hematological Malignancies; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02639559	Keine Ergebnisse
1064	NCT00045006; Suberoylanilide Hydroxamic Acid in Treating Patients With Advanced Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00045006	Keine Ergebnisse
1065	NCT00060021; Acupuncture in Treating Mucositis-Related Pain Caused by Chemotherapy in Patients Undergoing Stem Cell Transplantation; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00060021	Keine Ergebnisse
1066	NCT00049465; Standard Follow-up Compared With Extended Follow-up in Treating Patients Who Have Undergone Stem Cell Transplantation for Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00049465	Keine Ergebnisse
1067	NCT00002809; Bone Marrow Transplant Plus Cyclophosphamide and Total-Body Irradiation in Treating Patients With Hematologic Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002809	Keine Ergebnisse
1068	NCT00084695; Umbilical Cord Blood for Stem Cell Transplantation in Treating Young Patients With Malignant or Nonmalignant Diseases; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00084695	Keine Ergebnisse

1069	NCT00004145; Chemotherapy Plus Biological Therapy Followed By Peripheral Stem Cell Transplantation in Treating Patients With Hematologic Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00004145	Keine Ergebnisse
1070	NCT00002765; Immunotoxin in Treating Patients With Leukemia or Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002765	Keine Ergebnisse
1071	NCT00275106; Prednisolone or Dexamethasone Combined With Chemotherapy in Treating Young Patients With Newly Diagnosed Lymphoblastic Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00275106	Keine Ergebnisse
1072	NCT00004932; STI571 in Treating Patients With Recurrent Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00004932	Keine Ergebnisse
1073	NCT01866839; Preventing Stem Cell Transplant Complications With a Blood Separator Machine; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01866839	Keine Ergebnisse
1074	NCT00004114; Chemotherapy Plus Peripheral Stem Cell Transplantation in Treating Patients With Advanced Hematologic Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00004114	Keine Ergebnisse
1075	NCT00003116; High-Dose Chemotherapy Plus Peripheral Stem Cell Transplantation in Treating Patients With Hematologic Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003116	Keine Ergebnisse
1076	NCT00317785; Total-Body Irradiation and Cyclophosphamide in Treating Patients Who Are Undergoing Donor Stem Cell Transplant for Hematologic Cancer and Other Diseases; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00317785	Keine Ergebnisse
1077	NCT00904514; Study of Previously Collected and Stored Tissue Samples From Patients Previously Enrolled in a Completed National Cancer Institute Clinical Trial; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00904514	Keine Ergebnisse
1078	NCT00255749; Epoetin Alfa in Treating Patients With Anemia Who Are Undergoing Chemotherapy for Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00255749	Keine Ergebnisse
1079	NCT00003335; Umbilical Cord Blood Transplantation in Treating Patients With High-Risk Hematologic Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003335	Keine Ergebnisse
1080	NCT00003661; Chemotherapy, Radiation Therapy, and Umbilical Cord Blood Transplantation in Treating Patients With Hematologic Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003661	Keine Ergebnisse
1081	NCT03515785; A Study to Evaluate Effectiveness and Safety of Ponatinib in Patients With BCR-ABL Positive ALL in Standard Clinical Practice in Europe - "POSEIDON"; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03515785	Keine Ergebnisse

1082	NCT02265731; Study Evaluating Venetoclax in Subjects With Hematological Malignancies; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02265731	Keine Ergebnisse
1083	NCT00004132; Growth Factor to Prevent Oral Mucositis in Patients With Hematologic Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00004132	Keine Ergebnisse
1084	NCT00060255; High-Dose Chemotherapy, Total-Body Irradiation, and Autologous Stem Cell Transplantation or Bone Marrow Transplantation in Treating Patients With Hematologic Cancer or Solid Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00060255	Keine Ergebnisse
1085	NCT03176849; A Randomized Phase IV Control Trial of Single High Dose Oral Vitamin D3 in Pediatric Patients Undergoing HSCT; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03176849	Keine Ergebnisse
1086	NCT01586455; Human Placental-Derived Stem Cell Transplantation; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01586455	Keine Ergebnisse
1087	NCT01634217; Inducible Regulatory T Cells (iTregs) in Non-Myeloablative Sibling Donor Peripheral Blood Stem Cell Transplantation; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01634217	Keine Ergebnisse
1088	NCT00004245; Sodium Salicylate in Treating Patients With Advanced Myelodysplastic Syndrome, Acute Myelogenous Leukemia, or Chronic Lymphocytic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00004245	Keine Ergebnisse
1089	NCT00004904; Stem Cell Transplantation in Treating Patients With Hematologic Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00004904	Keine Ergebnisse
1090	NCT00728585; Palifermin in Preventing Oral Mucositis Caused by Chemotherapy and/or Radiation Therapy in Young Patients Undergoing Stem Cell Transplant; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00728585	Keine Ergebnisse
1091	NCT00077181; 3-AP and High-Dose Cytarabine in Treating Patients With Advanced Hematologic Malignancies; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00077181	Keine Ergebnisse
1092	NCT00112619; Topotecan in Treating Young Patients With Neoplastic Meningitis Due to Leukemia, Lymphoma, or Solid Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00112619	Keine Ergebnisse
1093	NCT02506933; Multi-antigen CMV-MVA Triplex Vaccine in Reducing CMV Complications in Patients Previously Infected With CMV and Undergoing Donor Hematopoietic Cell Transplant; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02506933	Keine Ergebnisse
1094	NCT01045382; MSC and HSC Coinfusion in Mismatched Minitransplants; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01045382	Keine Ergebnisse
1095	NCT00004905; Combination Chemotherapy Plus Peripheral Stem Cell Transplantation in Treating Patients With Chronic	Keine Ergebnisse

	Myelogenous Leukemia or Acute Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00004905	
1096	NCT02881086; Optimization of Therapy in Adult Patients With Newly Diagnosed Acute Lymphoblastic Leukemia or Lymphoblastic Lymphoma by Individualised, Targeted and Intensified Treatment; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02881086	Keine Ergebnisse
1097	NCT00376519; Umbilical Cord Blood T-Regulatory Cell Infusion Followed by Donor Umbilical Cord Blood Transplant in Treating Patients With High-Risk Leukemia or Other Hematologic Diseases; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00376519	Keine Ergebnisse
1098	NCT01696461; A Phase II Study Evaluating the Safety and Efficacy of Subcutaneous Plerixafor; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01696461	Keine Ergebnisse
1099	NCT00003874; Monoclonal Antibody Therapy in Treating Patients With Lymphoma or Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003874	Keine Ergebnisse
1100	NCT00003960; Donor Bone Marrow Transplantation in Treating Patients With Hematologic Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003960	Keine Ergebnisse
1101	NCT01455051; Ofatumumab as Part of Reduced Intensity Conditioning (RIC) Regimen for Patients With High Risk Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Undergoing Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01455051	Keine Ergebnisse
1102	NCT01885689; Clofarabine and Melphalan Before Donor Stem Cell Transplant in Treating Patients With Myelodysplasia, Acute Leukemia in Remission, or Chronic Myelomonocytic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01885689	Keine Ergebnisse
1103	NCT02200380; A Safety and Tolerability Study of CDX-301 With or Without Plerixafor for Stem Cell Mobilization in Matched Related Allogeneic Donor/Recipient Sibling Transplant Pairs; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02200380	Keine Ergebnisse
1104	NCT00255710; Cyclophosphamide and/or Mycophenolate Mofetil With or Without Tacrolimus in Treating Patients Who Are Undergoing a Donor Bone Marrow or Peripheral Stem Cell Transplant for Hematologic Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00255710	Keine Ergebnisse
1105	NCT02446964; Total Marrow and Lymphoid Irradiation and Chemotherapy Before Donor Transplant in Treating Patients With Myelodysplastic Syndrome or Acute Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02446964	Keine Ergebnisse
1106	NCT00002718; T-cell Depleted Bone Marrow and G-CSF Stimulated Peripheral Stem Cell Transplantation From Related	Keine Ergebnisse

	Donors in Treating Patients With Leukemia, Lymphoblastic Lymphoma, Myelodysplastic Syndrome, or Aplastic Anemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002718	
1107	NCT00003425; Phase I/II Study of Escalating-Dose Melphalan w/Autologous SCS & Amifostine Cytoprotect; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003425	Keine Ergebnisse
1108	NCT00295971; Donor Stem Cell Transplant in Treating Young Patients With Myelodysplastic Syndrome, Leukemia, Bone Marrow Failure Syndrome, or Severe Immunodeficiency Disease; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00295971	Keine Ergebnisse
1109	NCT00402935; Ovarian Damage in Young Premenopausal Women Undergoing Chemotherapy for Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00402935	Keine Ergebnisse
1110	NCT00004107; Radiolabeled Monoclonal Antibody Therapy Plus Peripheral Stem Cell Transplantation in Treating Patients With Lymphoma or Waldenstrom's Macroglobulinemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00004107	Keine Ergebnisse
1111	NCT00024180; FR901228 in Treating Patients With Hematologic Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00024180	Keine Ergebnisse
1112	NCT00002485; Development of Strategies to Increase Enrollment in Clinical Trials for Children With Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002485	Keine Ergebnisse
1113	NCT00886496; Recombinant Human Mannose-Binding Lectin (MBL) in Treating Young Patients With MBL Deficiency and Fever and Neutropenia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00886496	Keine Ergebnisse
1114	NCT00080873; Traumeel® S in Preventing and Treating Mucositis in Young Patients Undergoing Stem Cell Transplantation; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00080873	Keine Ergebnisse
1115	NCT01720264; Multicenter Phase II of CD26 Using Sitagliptin for Engraftment After UBC Transplant; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01720264	Keine Ergebnisse
1116	NCT00118326; Donor Bone Marrow Transplant in Treating Young Patients With Cancer or a Non-Cancerous Disease; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00118326	Keine Ergebnisse
1117	NCT02991898; Adoptive TReg Cell for Suppression of aGVHD After UCB HSCT for Heme Malignancies; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02991898	Keine Ergebnisse
1118	NCT00006225; Peripheral Stem Cell Transplantation in Treating Patients With Breast Cancer or Hematologic Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00006225	Keine Ergebnisse
1119	NCT00002750; Melphalan in Patients With Neoplastic Meningitis; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002750	Keine Ergebnisse

1120	NCT00070421; Study of @neWorld: A Virtual Community for Children With Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00070421	Keine Ergebnisse
1121	NCT02294552; Post-transplantation Cyclophosphamide as GVHD Prophylaxis After HSCT; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02294552	Keine Ergebnisse
1122	NCT00544466; Helical Tomotherapy, Fludarabine Phosphate, and Melphalan Followed By Donor Stem Cell Transplant in Treating Patients With Hematologic Malignancies; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00544466	Keine Ergebnisse
1123	NCT02145039; Reduced Intensity Conditioning and Haploidentical Related Bone Marrow for Patients With Hematologic Diseases; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02145039	Keine Ergebnisse
1124	NCT03438344; Multi-peptide CMV-Modified Vaccinia Ankara Vaccine in Reducing CMV Related Complications in Patients With Blood Cancer Undergoing Donor Stem Cell Transplant; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03438344	Keine Ergebnisse
1125	NCT00064285; Flavopiridol and Imatinib Mesylate in Treating Patients With Hematologic Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00064285	Keine Ergebnisse
1126	NCT01135329; Reduced-intensity, Related-donor Bone Marrow Transplantation Followed by High-dose Cyclophosphamide for Hematologic Cancers; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01135329	Keine Ergebnisse
1127	NCT00801489; Fludarabine, Cytarabine, Filgrastim, Gemtuzumab Ozogamicin, and Idarubicin in Core Binding Factor (CBF) Leukemias; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00801489	Keine Ergebnisse
1128	NCT01758042; Bone Marrow and Kidney Transplant for Patients With Chronic Kidney Disease and Blood Disorders; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01758042	Keine Ergebnisse
1129	NCT00066417; Peripheral Stem Cell Transplant in Treating Patients With High-Risk Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00066417	Keine Ergebnisse
1130	NCT00112567; Total-Body Irradiation, Thiotepa, and Fludarabine in Treating Young Patients Who Are Undergoing a Donor Stem Cell Transplant for Hematologic Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00112567	Keine Ergebnisse
1131	NCT00816413; Donor Stem Cell Transplant, Pentostatin, and Total-Body Irradiation in Treating Patients With Hematological Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00816413	Keine Ergebnisse
1132	NCT02396134; Vaccine Therapy in Reducing the Frequency of Cytomegalovirus Events in Patients With Hematologic Malignancies Undergoing Donor Stem Cell Transplant; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02396134	Keine Ergebnisse

1133	NCT03192397; Chemotherapy, Total Body Irradiation, and Post-Transplant Cyclophosphamide in Reducing Rates of Graft Versus Host Disease in Patients With Hematologic Malignancies Undergoing Donor Stem Cell Transplant; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03192397	Keine Ergebnisse
1134	NCT00800150; Total Marrow and Total Lymph Node Irradiation, Fludarabine, and Melphalan Followed By Donor Stem Cell Transplant in Treating Patients With Advanced Hematological Cancer That Has Not Responded to Treatment; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00800150	Keine Ergebnisse
1135	NCT00062140; Total-Body Irradiation, Cyclophosphamide, and Stem Cell Transplantation in Treating Patients With Hematologic Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00062140	Keine Ergebnisse
1136	NCT02129582; Targeted Marrow Irradiation, Fludarabine Phosphate, and Busulfan Before Donor Progenitor Cell Transplant in Treating Patients With Hematologic Malignancies; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02129582	Keine Ergebnisse
1137	NCT00005881; Quality of Life in Children Treated for Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00005881	Keine Ergebnisse
1138	NCT00001873; The Role of Cyclosporine in Blood Cell Transplants With T-Cell Add-Back for Blood Cancers; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00001873	Keine Ergebnisse
1139	NCT02793544; HLA-Mismatched Unrelated Donor Bone Marrow Transplantation With Post-Transplantation Cyclophosphamide; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02793544	Keine Ergebnisse
1140	NCT00020527; Caspofungin Acetate in Treating Children With Fever and Neutropenia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00020527	Keine Ergebnisse
1141	NCT00612716; Donor Stem Cell Transplant in Treating Patients With Previously Treated Lymphoma, Multiple Myeloma, or Chronic Lymphocytic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00612716	Keine Ergebnisse
1142	NCT01254578; Lenalidomide After Donor Bone Marrow Transplant in Treating Patients With High-Risk Hematologic Cancers; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01254578	Keine Ergebnisse
1143	NCT02701517; Cyclosporine Plus Methotrexate or Alemtuzumab; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02701517	Keine Ergebnisse
1144	NCT00038831; Allo Transplantation With Mylotarg, Fludarabine and Melphalan for AML, CML and MDS; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00038831	Keine Ergebnisse
1145	NCT00618696; Yttrium Y 90 Anti-CD45 Monoclonal Antibody AHN-12 in Treating Patients With Advanced Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00618696	Keine Ergebnisse

1146	NCT02037256; Bortezomib and Filgrastim in Promoting Stem Cell Mobilization in Patients With Non-Hodgkin Lymphoma or Multiple Myeloma Undergoing Stem Cell Transplant; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02037256	Keine Ergebnisse
1147	NCT01959477; Dose Monitoring of Busulfan and Combination Chemotherapy in Hodgkin or Non-Hodgkin Lymphoma Undergoing Stem Cell Transplant; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01959477	Keine Ergebnisse
1148	NCT00003166; Bryostatatin and Vincristine in B-Cell Malignancies; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003166	Keine Ergebnisse
1149	NCT00458731; Bevacizumab and Cediranib Maleate in Treating Patients With Metastatic or Unresectable Solid Tumor, Lymphoma, Intracranial Glioblastoma, Gliosarcoma or Anaplastic Astrocytoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00458731	Keine Ergebnisse
1150	NCT00812669; CLL-Irl Study. CTRIAL-IE (ICORG) 07-01, V7; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00812669	Keine Ergebnisse
1151	NCT02246452; Assessment of the Nutritional Status of Children and Adolescents With Malignancies; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02246452	Keine Ergebnisse
1152	NCT01815749; Genetically Modified T-cell Infusion Following Peripheral Blood Stem Cell Transplant in Treating Patients With Recurrent or High-Risk Non-Hodgkin Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01815749	Keine Ergebnisse
1153	NCT01805037; Brentuximab Vedotin + Rituximab as Frontline Therapy for Pts w/ CD30+ and/or EBV+ Lymphomas; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01805037	Keine Ergebnisse
1154	NCT01769911; Genetically Modified Peripheral Blood Stem Cell Transplant in Treating Patients With HIV-Associated Non-Hodgkin or Hodgkin Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01769911	Keine Ergebnisse
1155	NCT00118170; Sorafenib in Treating Patients With Metastatic or Unresectable Solid Tumors, Multiple Myeloma, or Non-Hodgkin's Lymphoma With or Without Impaired Liver or Kidney Function; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00118170	Keine Ergebnisse
1156	NCT00054483; Bortezomib in Treating Patients With Advanced Cancer and Kidney Dysfunction; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00054483	Keine Ergebnisse
1157	NCT00619879; Myeloablative Hematopoietic Progenitor Cell Transplantation (HPCT) for Pediatric Malignancies; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00619879	Keine Ergebnisse
1158	NCT00176930; Stem Cell Transplant for Hematological Malignancy; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00176930	Keine Ergebnisse

1159	NCT00946023; Optimized Donor Selection, Nonmyeloablative BMT for B-cell Lymphomas With Post-transplantation Cy and Rituximab; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00946023	Keine Ergebnisse
1160	NCT00916045; Pilot Study of Unrelated Cord Blood Transplantation; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00916045	Keine Ergebnisse

Thema:

Klinische Studien zur Therapie pädiatrischer und junger erwachsener Patienten im Alter bis 25 Jahren mit rezidivierter oder refraktärer B-Zell-ALL (ICTRP)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
01	NCT03472573; Palbociclib and Dexamethasone in Treating Participants With Relapsed or Refractory B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia; http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03472573	Keine Ergebnisse
02	JPRN-UMIN000030984; Phase I study of piggyBac transposon mediated chimeric antigen receptor gene modified T cells for CD19 positive acute lymphoblastic leukemia; http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000030984	Keine Ergebnisse
03	NCT03391739; CART-19 Cells For R/R B-ALL; http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03391739	Keine Ergebnisse
04	ChiCTR-OIB-17013670; Phase I study of sequential chimeric antigen receptor T cell therapy targeting at different B-cell antigens in primary refractory or chemotherapeutic relapsed B-cell acute lymphoblastic leukemia; http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-OIB-17013670	Anderer Studientyp
05	ChiCTR-ONC-17013648; Phase I study of sequential chimeric antigen receptor T cells targeting at different B-cell antigens in relapsed B-cell acute lymphoblastic leukemia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation; http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-ONC-17013648	Anderer Studientyp
06	ChiCTR-OIC-17013623; Phase I study of autologous anti-CD19 (mice derived) chimeric antigen receptor T cells treating refractory or relapsed B acute lymphoblastic leukemia; http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-OIC-17013623	Anderer Studientyp
07	ChiCTR-OIC-17013523; Phase I study of autologous anti-CD22 (human derived) chimeric antigen receptor T cells treating	Anderer Studientyp

	refractory and relapsed B acute lymphoblastic leukemia; http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-OIC-17013523	
08	NCT03349281; Pevonedistat With VXLD Chemotherapy for Adolescent/Young Adults With Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia; http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03349281	Keine Ergebnisse
09	ChiCTR-OIC-17013135; Chimeric Antigen Receptor T Cells (CART) Therapy in Refractory/Relapsed B cell hematologic malignancies including acute lymphoblastic leukemia (ALL), non-Hodgkin's lymphoma (NHL), multiple myeloma; http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-OIC-17013135	Anderer Studientyp
10	JPRN-UMIN000029275; A pilot phase I study of azacitidine for the first relapsed patients with infant acute lymphoblastic leukemia and MLL gene rearrangement; http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000029275	Keine Ergebnisse
11	EUCTR2015-003736-13-Outside-EU/EEA; A Phase II, single arm, multicenter trial to determine the efficacy and safety of CTL019 in pediatric patients with relapsed and refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia; http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003736-13-Outside-EU/EEA	Nicht zutreffend - Studie wurde eingeschlossen
12	NCT03321123; MB-CART19.1 in Patients With R/R ALL; http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03321123	Keine Ergebnisse
13	NCT03275493; Humanized CD19 CAR-T Cells With CRS Suppression Technology for r/r CD19+ Acute Lymphoblastic Leukemia; http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03275493	Keine Ergebnisse
14	NCT03265106; A Clinical Study Evaluating the Safety and Efficacy of BinD19 Treatment in Childhood R/R ALL and Lymphoma Subjects; http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03265106	Keine Ergebnisse
15	NCT03241940; CD19/CD22 Chimeric Antigen Receptor T Cells and Chemotherapy in Treating Children or Young Adults With Recurrent or Refractory CD19 Positive B Acute Lymphoblastic Leukemia; http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03241940	Keine Ergebnisse
16	NCT03233854; CD19/CD22 Chimeric Antigen Receptor T Cells and Chemotherapy in Treating Patients With Recurrent or Refractory CD19 Positive Diffuse Large B-Cell Lymphoma or B Acute Lymphoblastic Leukemia; http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03233854	Keine Ergebnisse

17	ChiCTR-ONh-17012060; Clinical investigation of anti-CD19 Chimeric Antigen Receptor T Cells (PZ01) for relapsed/ refractory B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia/B cell Lymphoma; http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-ONh-17012060	Anderer Studientyp
18	NCT03156101; A Clinical Study Evaluating the Safety and Efficacy of BinD19 Treatment in R/R ALL and Lymphoma Subjects; http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03156101	Keine Ergebnisse
19	NCT03128034; 211^At-BC8-B10 Before Donor Stem Cell Transplant in Treating Patients With High-Risk Acute Myeloid Leukemia, Acute Lymphoblastic Leukemia, or Myelodysplastic Syndrome; http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03128034	Keine Ergebnisse
20	NCT03018093; A Phase I Study Evaluating Safety and Efficacy of C-CAR011 Treatment in Adult Subjects With r/r CD19+B-ALL; http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03018093	Keine Ergebnisse
21	EUCTR2016-001991-31-AT; A clinical study to provide the opportunity to be treated with CTL019, an investigational gene therapy, for children and adolescent patients with a recurrent form of B-cell acute lymphoblastic leukaemia after the closure of the Novartis single-arm phase II pivotal registration trial (Study CCTL019B2202) and to collect additional safety information.; http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-001991-31-AT	Keine Ergebnisse
22	CTRI/2016/12/007517; A study conducted in outside human body to evaluate the Efficacy of a type of Cells Manufactured from Healthy Volunteers and Patients with Relapsed/ Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia (a type of blood cancer) in laboratory setting; http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2016/12/007517	Anderer Studientyp
23	NCT02981628; Inotuzumab Ozogamicin in Treating Younger Patients With Relapsed or Refractory CD22 Positive B Acute Lymphoblastic Leukemia; http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02981628	Keine Ergebnisse
24	ChiCTR-ONC-16009889; A single center, prospective, clinic study of anti-CD19 chimeric antigen receptor T cells treating refractory and relapsed children B acute lymphoblastic leukemia; http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-ONC-16009889	Anderer Studientyp
25	ChiCTR-OIC-16009259; Phase II study of autologous anti-CD19 chimeric antigen receptor T cells treating refractory and relapsed B acute lymphoblastic leukemia;	Anderer Studientyp

	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-OIC-16009259	
26	JPRN-UMIN000023815; A Phase II study of combination chemotherapy including Bortezomib in pediatric patients with relapsed acute lymphoblastic leukemia (Investigator-initiated clinical trial); http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000023815	Keine Ergebnisse
27	NCT02861040; Volasertib and Vincristine Sulfate Liposome in Treating Patients With Relapsed or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia; http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02861040	Keine Ergebnisse
28	NCT02819804; Nivolumab and Dasatinib in Treating Patients With Relapsed or Refractory Philadelphia Chromosome Positive Acute Lymphoblastic Leukemia; http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02819804	Keine Ergebnisse
29	ChiCTR-IIIh-16008711; Autologous anti-CD19 chimeric antigen receptor T cells treat relapsed or refractory B acute lymphoblastic leukemia; http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-IIIh-16008711	Keine Ergebnisse
30	NCT02783651; An Study of Patients With Ph- Chromosome-negative Relapsed or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia in the US; http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02783651	Keine Ergebnisse
31	NTR5736; Inotuzumab Ozogamicin for pediatric CD22-positive relapsed/refractory ALL; http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR5736	Keine Ergebnisse
32	EUCTR2015-004293-15-GB; A study to evaluate the safety and efficacy of UCART19 in children with B cell lymphoblastic leukaemia that has relapsed or not responded to other treatments; http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004293-15-GB	Keine Ergebnisse
33	EUCTR2015-005281-29-DE; Vaccination against childhood leukemia; http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-005281-29-DE	Keine Ergebnisse
34	NCT02625480; A Multi-Center Study Evaluating KTE-C19 in Pediatric and Adolescent Subjects With Relapsed/Refractory B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia; http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02625480	Keine Ergebnisse
35	NCT02614066; A Study Evaluating KTE-C19 in Adult Subjects With Relapsed/Refractory B-precursor Acute Lymphoblastic	Keine Ergebnisse

	Leukemia (r/r ALL) (ZUMA-3); http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02614066	
36	NCT02588456; Pilot Study of Autologous Anti-CD22 Chimeric Antigen Receptor Redirected T Cells In Patients With Chemotherapy Resistant Or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia; http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02588456	Keine Ergebnisse
37	NCT02538926; Etoposide, Prednisone, Vincristine Sulfate, Cyclophosphamide, and Doxorubicin Hydrochloride With Asparaginase in Treating Patients With Acute Lymphoblastic Leukemia or Lymphoblastic Lymphoma; http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02538926	Keine Ergebnisse
38	NCT02412306; Study of Blinatumomab in Japanese Subjects With Relapsed/Refractory B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia; http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02412306	Keine Ergebnisse
39	JPRN-UMIN000015980; A phase I study (investigator-initiated) on the safety and pharmacokinetics of Bortezomib with combination chemotherapy in pediatric and young adult patients with refractory acute lymphocytic leukemia; http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000015980	Keine Ergebnisse
40	JPRN-UMIN000015373; Phase I/II study of clofarabine, etoposide and cyclophosphamide (CLEC) chemotherapy in adult patients with refractory or relapse acute lymphoblastic leukemia (JALSG RR-ALL214); http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000015373	Keine Ergebnisse
41	EUCTR2014-001633-84-IT; Phase 1b/2 Study of Carfilzomib in Combination with Dexamethasone, Mitoxantrone, PEG-asparaginase, and Vincristine (UK R3 Induction Backbone) in Children with Relapsed or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia; http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-001633-84-IT	Keine Ergebnisse
42	EUCTR2014-001700-21-GB; Clinical Study with the bispecific antibody Blinatumomab in pediatric and adolescent subjects with B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) who did not respond to previous therapy or who relapsed after initial successful previous therapy; http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-001700-21-GB	Keine Ergebnisse
43	NCT02215629; Dose Escalation Study in Acute Myeloid or B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia; http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02215629	Keine Ergebnisse

44	NCT02187354; Expanded Access Protocol - Blinatumomab in Pediatric & Adolescent Subjects With Relapsed/Refractory B-precursor ALL; http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02187354	Keine Ergebnisse
45	NCT02167360; Study of Efficacy and Safety of CTL019 in Adult ALL Patients; http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02167360	Keine Ergebnisse
46	NCT02143414; Blinatumomab and Combination Chemotherapy or Dasatinib, Prednisone, and Blinatumomab in Treating Older Patients With Acute Lymphoblastic Leukemia; http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02143414	Andere Population
47	DRKS00005727; 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); http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00005727	Keine Ergebnisse
48	NCT02030847; Study of Redirected Autologous T Cells Engineered to Contain Anti-CD19 Attached to TCR and 4-1BB Signaling Domains in Patients With Chemotherapy Resistant or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia; http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02030847	Keine Ergebnisse
49	EUCTR2013-000706-36-GB; Clinical Phase 2 Study to evaluate the efficacy of the bispecific antibody blinatumomab in adult subjects with Philadelphia Positive Acute Lymphoblastic Leukemia (PH+ ALL) that did not respond to previous therapy or that relapsed after initially successful previous therapy; http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-000706-36-GB	Keine populations-spezifischen Ergebnisse
50	EUCTR2013-000536-10-IT; 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; http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-000536-10-IT	Keine populations-spezifischen Ergebnisse
51	NCT01887587; Phase I Study Of Vincristine, Doxorubicin, And Dexamethasone (VXD) Plus Ixazomib In Adults With Relapsed Or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia/Lymphoma, Lymphoblastic Lymphoma Or Mixed Phenotype Acute Leukemia; http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01887587	Keine Ergebnisse
52	NCT01865617; Laboratory Treated T Cells in Treating Patients With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia,	Keine Ergebnisse

	Non-Hodgkin Lymphoma, or Acute Lymphoblastic Leukemia; http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01865617	
53	NCT01860937; T-Lymphocytes Genetically Targeted to the B-Cell Specific Antigen CD19 in Pediatric and Young Adult Patients With Relapsed B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia; http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01860937	Keine Ergebnisse
54	JPRN-UMIN000010566; Clinical trial to evaluate the safety of Bortezomib combined with chemotherapy in children with refractory childhood acute lymphoblastic leukemia; http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000010566	Keine Ergebnisse
55	EUCTR2012-003101-10-GB; A Phase 2, Multicenter Study in Pediatric Subjects with Relapsed or Refractory Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia (pALL) or Lymphoblastic Lymphoma; http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-003101-10-GB	Keine Ergebnisse
56	NCT01743807; Phase I Study of GNKG168 in Acute Lymphoblastic Leukemia and Acute Myelogenous Leukemia; http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01743807	Keine Ergebnisse
57	NCT03559413; Patient-individualized Peptide Vaccination Based on Tumor-specific Mutations in Children and Young Adults With Primary/Relapsed ALL; http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03559413	Keine Ergebnisse
58	NCT01620216; Targeted Therapy in Treating Patients With Relapsed or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia or Acute Myelogenous Leukemia; http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01620216	Keine Ergebnisse
59	NCT01564784; A Study Of Inotuzumab Ozogamicin Versus Investigator's Choice Of Chemotherapy In Patients With Relapsed Or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia; http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01564784	Andere Population
60	NCT01658007; Pilot Study Of Sirolimus Plus Multiagent Chemotherapy For Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia/Lymphoma; http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01658007	Keine Ergebnisse
61	EUCTR2011-002257-61-DE; 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; http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-002257-61-DE	Keine Ergebnisse

62	EUCTR2010-024264-18-DE; A Combined Pharmacokinetic, Dose-Finding, Safety and Efficacy Study in Pediatric and Adolescent Patients with Relapsed/Refractory B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL); http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-024264-18-DE	Nicht zutreffend - Studie wurde eingeschlossen
63	NCT01401322; Single Agent Lenalidomide in Adult Patients With Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia; http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01401322	Keine ausreichenden Ergebnisse
64	NCT01207440; Ponatinib for Chronic Myeloid Leukemia (CML) Evaluation and Ph+ Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL); http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01207440	Andere Population
65	NCT01184885; A Pilot Study to Determine the Safety and Tolerability of Sirolimus Given With Hyper-CVAD Chemotherapy; http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01184885	Keine populations-spezifischen Ergebnisse
66	EUCTR2009-015989-62-DE; A clinical trial to treat adult patients with a medicine who suffer from acute relapse of their blood cancer after chemotherapy; http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-015989-62-DE	Keine populations-spezifischen Ergebnisse
67	NCT00988715; Donor Peripheral Blood Stem Cell Transplant and Pretargeted Radioimmunotherapy in Treating Patients With High-Risk Advanced Acute Myeloid Leukemia, Acute Lymphoblastic Leukemia, or Myelodysplastic Syndrome; http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00988715	Keine Ergebnisse
68	NTR1881; Bortezomib for children with acute lymphoblastic leukemia (ALL) without other treatment options.; http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR1881	Keine Ergebnisse
69	NCT00928200; Erwinase for Patients With Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) (IND 104224); http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00928200	Keine Ergebnisse
70	NCT00878189; A Trial In Patients With Advanced Cancer And Leukemia; http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00878189	Keine Ergebnisse
71	NCT00724360; Trastuzumab for HER2 Positive Relapsed/Refractory B-Acute Lymphoblastic Leukemia (B-ALL); http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00724360	Keine Ergebnisse
72	NCT00589316; Iodine I 131 Monoclonal Antibody BC8, Fludarabine Phosphate, Cyclophosphamide, Total-Body Irradiation and Donor Bone Marrow Transplant in Treating Patients With Advanced Acute Myeloid Leukemia, Acute Lymphoblastic Leukemia, or High-Risk Myelodysplastic Syndrome; http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00589316	Keine Ergebnisse

73	EUCTR2007-003674-26-IT; A Phase I Dose Escalation of MK-0457 in Combination With Dasatinib in Patients With Refractory Chronic Myelogenous Leukemia and Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia. - ND; http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-003674-26-IT	Keine Ergebnisse
74	EUCTR2006-006520-19-DE; A study to treat adult patients who suffer from a low amount of remaining blood cancer cells after chemotherapy; http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-006520-19-DE	Keine Ergebnisse
75	NCT00462605; MS-275 and GM-CSF in Treating Patients With Myelodysplastic Syndrome and/or Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia or Acute Lymphocytic Leukemia; http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00462605	Keine Ergebnisse
76	NCT00439296; ABT-751 With Chemotherapy for Relapsed Pediatric ALL; http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00439296	Keine Ergebnisse
77	NCT00316953; Dasatinib in Treating Young Patients With Recurrent or Refractory Solid Tumors or Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia or Chronic Myelogenous Leukemia That Did Not Respond to Imatinib Mesylate; http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00316953	Keine Ergebnisse
78	NCT00101231; Flavopiridol in Treating Patients With Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia, Acute Lymphoblastic Leukemia, or Chronic Myelogenous Leukemia; http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00101231	Keine Ergebnisse
79	NCT00098423; Tanespimycin and Cytarabine in Treating Patients With Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia, Acute Lymphoblastic Leukemia, Chronic Myelogenous Leukemia, Chronic Myelomonocytic Leukemia, or Myelodysplastic Syndromes; http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00098423	Keine Ergebnisse
80	NCT00087204; Rebeccamycin Analog in Treating Patients With Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia, Myelodysplastic Syndrome, Acute Lymphoblastic Leukemia, or Chronic Myelogenous Leukemia; http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00087204	Keine Ergebnisse
81	NCT00084916; CCI-779 in Treating Patients With Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia, Acute Lymphoblastic Leukemia, Myelodysplastic Syndromes, or Chronic Myelogenous Leukemia in Blastic Phase; http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00084916	Keine Ergebnisse

82	NCT00052520; Biological Therapy in Treating Patients With Advanced Myelodysplastic Syndrome, Acute or Chronic Myeloid Leukemia, or Acute Lymphoblastic Leukemia Who Are Undergoing Stem Cell Transplantation; http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00052520	Keine Ergebnisse
83	NCT00017472; Monoclonal Antibody Therapy in Treating Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia, Lymphocytic Lymphoma, Acute Lymphoblastic Leukemia, or Acute Myeloid Leukemia; http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00017472	Keine Ergebnisse
84	NCT00005064; PS-341 in Treating Patients With Refractory or Relapsed Acute Myeloid Leukemia, Acute Lymphoblastic Leukemia, Chronic Myeloid Leukemia in Blast Phase, or Myelodysplastic Syndrome; http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00005064	Keine Ergebnisse
85	EUCTR2018-001246-34-BE; A study to assess the efficacy and safety of JCAR017, a CAR-T cell therapy, in pediatric subjects with relapsed or refractory CD19+ B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia and B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma; http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001246-34-BE	Keine Ergebnisse
86	ChiCTR1800016294; The clinical study on the treatment of CD19 positive recurrence refractory b-cell acute lymphoblastic leukemia with chimeric antigen receptor T cells; http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1800016294	Anderer Studientyp
87	NCT03504644; Venetoclax and Vincristine Liposomal in Treating Patients With Relapsed or Refractory T-cell or B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia; http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03504644	Keine Ergebnisse
88	NCT03512405; Pembrolizumab and Blinatumomab in Treating Participants With Recurrent or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia; http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03512405	Keine Ergebnisse
89	EUCTR2017-003377-34-SE; An Open-label, Multicenter, Phase 2 Study Evaluating the Efficacy and Safety of Daratumumab in Pediatric and Young Adult Subjects =1 and =30 Years of Age With Relapsed/Refractory Precursor B-cell or T-cell Acute Lymphoblastic Leukemia or Lymphoblastic Lymphoma; http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003377-34-SE	Keine Ergebnisse
90	EUCTR2017-003377-34-FR; An Open-label, Multicenter, Phase 2 Study Evaluating the Efficacy and Safety of Daratumumab in Pediatric and Young Adult Subjects =1 and =30 Years of Age With Relapsed/Refractory Precursor B-cell or T-cell Acute Lymphoblastic Leukemia or Lymphoblastic Lymphoma;	Keine Ergebnisse

	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003377-34-FR	
91	NCT03384654; A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Daratumumab in Pediatric and Young Adult Participants Greater Than or Equal to (\geq)1 and Less Than or Equal to (\leq) 30 Years of Age With Relapsed/Refractory Precursor B-cell or T-cell Acute Lymphoblastic Leukemia or Lymphoblastic Lymphoma; http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03384654	Keine Ergebnisse
92	NCT03289455; CD19/22 CAR T Cells (AUTO3) for the Treatment of B Cell ALL; http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03289455	Keine Ergebnisse
93	NCT03103971; huJCAR014 CAR-T Cells in Treating Adult Patients With Relapsed or Refractory B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma or Acute Lymphoblastic Leukemia; http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03103971	Keine Ergebnisse
94	EUCTR2016-000296-24-GB; A study to evaluate the safety and tolerability of ascending doses of UCART19 given as a single infusion in patients with relapsed/refractory (R/R) B-cell acute lymphoblastic leukaemia (ALL) and to determine the maximum tolerated dose (MTD).; http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000296-24-GB	Keine Ergebnisse
95	NCT02484430; Sapanisertib in Treating Patients With Relapsed and/or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia; http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02484430	Keine Ergebnisse
96	NCT02435849; Determine Efficacy and Safety of CTL019 in Pediatric Patients With Relapsed and Refractory B-cell ALL; http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02435849	Nicht zutreffend - Studie wurde eingeschlossen
97	NCT02228096; Study of Efficacy and Safety of CTL019 in Pediatric ALL Patients; http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02228096	Nicht zutreffend - Studie wurde eingeschlossen
98	NCT01300572; Yttrium Y 90 Anti-CD45 Monoclonal Antibody BC8 Followed by Donor Stem Cell Transplant in Treating Patients With High-Risk Acute Myeloid Leukemia, Acute Lymphoblastic Leukemia, or Myelodysplastic Syndrome; http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01300572	Keine Ergebnisse
99	NCT01219816; Multi-centric Study CHEPRALL; http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01219816	Keine Ergebnisse
100	EUCTR2008-002286-32-GB; Phase I/II Study combining humanised anti-CD20 (veltuzumab), anti-CD22 (epratuzumab) and both monoclonal antibodies with chemotherapy in adults with recurrent B precursor acute lymphoblastic leukaemia (ALL)-MARALL - Monoclonal Antibodies In Recurrent B cell ALL (MARALL);	Keine populations-spezifischen Ergebnisse

	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-002286-32-GB	
101	ACTRN12608000495325; R3: An International Collaborative Trial for Relapsed and Refractory Acute Lymphoblastic Leukaemia (ALL); http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12608000495325	Keine Ergebnisse
102	NCT00742495; Pharmacokinetic Study of Forodesine in Children With Relapsed or Refractory T-cell or B-cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukaemia or T-cell Non- Hodgkin's Lymphoma; http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00742495	Keine Ergebnisse
103	EUCTR2004-001853-27-IT; A Phase II, Open-Label Study of Clofarabine in Paediatric Patients with Refractory / Relapsed Acute Lymphoblastic Leukaemia; http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-001853-27-IT	Beobachtungsdauer bzw. -zeitpunkt unklar bzw. ungeeignet
104	EUCTR2004-001853-27-AT; A Phase II, Open-Label Study of Clofarabine in Paediatric Patients with Refractory / Relapsed Acute Lymphoblastic Leukaemia - BIOV-111; http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-001853-27-AT	Beobachtungsdauer bzw. -zeitpunkt unklar bzw. ungeeignet
105	ISRCTN45724312; A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Daratumumab in Pediatric and Young Adult Participants Greater Than or Equal to (\geq)1 and Less Than or Equal to (\leq) 30 Years of Age With Relapsed/Refractory Precursor B-cell or T-cell Acute Lymphoblastic Leuk; http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN45724312	Andere Therapielinie

Thema:

Klinische Studien zur Therapie pädiatrischer und junger erwachsener Patienten im Alter bis 25 Jahre mit rezidivierter oder refraktärer B-Zell-ALL (EU Clinical Trials Register)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
01	2015-001172-21; A Phase 1, Open-label, Multi-center Study of Clofarabine in Japanese Pediatric Patients with Relapsed or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001172-21	Keine ausreichenden Ergebnisse

02	2012-002961-36; Phase II two stage dose finding run-in study of SAR3419, an anti-CD19 antibody-maytansine conjugate, administered as a single agent by intravenous infusion in patients with relapsed or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002961-36	Keine populations-spezifischen Ergebnisse
03	2009-015989-62; An Open Label, Multicenter, Exploratory Phase II Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of the BiTE Antibody Blinatumomab in Adult Patients with Relapsed/Refractory B-Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL); https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015989-62	Keine populations-spezifischen Ergebnisse
04	2012-003101-10; A Phase 2, Multicenter, Single-arm Study of Moxetumomab Pasudotox in Pediatric Subjects with Relapsed or Refractory Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia (pALL) or Lymphoblastic Lymphoma of B-cell Origin; A Phase 2, Multicenter, Single-arm Study of Moxetumomab Pasudotox in Pediatric Subjects with Relapsed or Refractory Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia (pALL) or Lymphoblastic Lymphoma of B-cell Origin; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003101-10	Keine populations-spezifischen Ergebnisse
05	2017-003778-15; A Phase 1b/2 Study of Blinatumomab in Japanese Subjects With Relapsed/Refractory B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) (Horai Study); https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003778-15	Keine Ergebnisse
06	2013-000706-36; A Phase 2 Single Arm, Multicenter Trial to Evaluate the Efficacy of the BiTE® Antibody Blinatumomab in Adult Subjects with Relapsed/Refractory Philadelphia Positive B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (Alcantara Study); https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000706-36	Keine populations-spezifischen Ergebnisse
07	2010-024264-18; A Single-Arm Multicenter Phase II Study preceded by Dose Evaluation to Investigate the Efficacy, Safety, and Tolerability of the BiTE® Antibody Blinatumomab (MT103) in Pediatric and Adolescent Patients with Relapsed/Refractory B-Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL); https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024264-18	Nicht zutreffend - Studie wurde eingeschlossen
08	2007-003884-30; Open label, non-randomized, phase II study on fractionated cyclophosphamide, vincristine, liposomal doxorubicin or doxorubicin, and dexamethasone (MY HYPER-CVAD) in the treatment of relapsed refractory adult acute lymphoid leukemia; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003884-30	Keine Ergebnisse

09	2014-001700-21; An Open-Label, Multi-center, Expanded Access Protocol of Blinatumomab for the Treatment of Pediatric and Adolescent Subjects with Relapsed and/or Refractory B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) (Rialto Study); https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001700-21	Keine Ergebnisse
10	2015-005010-30; A Phase 1/2 Multi-Center Study Evaluating the Safety and Efficacy of KTE C19 in Pediatric and Adolescent Subjects with Relapsed/Refractory B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (r/r ALL) (ZUMA-4); https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005010-30	Keine Ergebnisse
11	2013-000536-10; A Phase 3, Randomized, Open Label Study Investigating the Efficacy of the BiTE® Antibody Blinatumomab Versus Standard of Care Chemotherapy in Adult Subjects With Relapsed/Refractory B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) (TOWER Study); https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000536-10	Keine populations-spezifischen Ergebnisse
12	2015-005009-35; A Phase 1/2 Multi-Center Study Evaluating the Safety and Efficacy of KTE C19 in Adult Subjects with Relapsed/Refractory B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (r/r ALL) (ZUMA-3); https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005009-35	Keine Ergebnisse
13	2011-002257-61; An open label, multicenter, phase II study to evaluate efficacy and safety of the BiTE antibody blinatumomab in adult patients with relapsed/refractory B-precursor acute lymphoblastic leukemia (ALL); https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002257-61	Keine populations-spezifischen Ergebnisse
14	2015-001174-18; A Phase I/II Dose-Escalation Study of Clofarabine in Combination with Etoposide and Cyclophosphamide in Pediatric Patients with Refractory or Relapsed Acute Leukemias; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001174-18	Nicht zutreffend - Studie wurde eingeschlossen
15	2016-004680-39; A Single Arm, Open-Label, Multi-Centre, Phase I/II Study Evaluating the Safety and Clinical Activity of AUTO3, a CAR T Cell Treatment Targeting CD19 and CD22 in Paediatric and Young Adult Patients with Relapsed or Refractory B Cell Acute Lymphoblastic Leukaemia; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004680-39	Keine Ergebnisse
16	2015-004293-15; A phase 1, open label, non-comparative, monocenter study to evaluate the safety and the ability of UCART19 to induce molecular remission in paediatric patients with relapsed /refractory B-cell acute lymphoblastic leukaemia;	Keine Ergebnisse

	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004293-15	
17	2010-019742-12; A Phase II study with a sequential clofarabine-cyclophosphamide combination schedule as salvage therapy for refractory and relapsed acute lymphoblastic leukemia (ALL) in adult patients; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019742-12	Keine Ergebnisse
18	2016-000296-24; Phase I, open label, dose-escalation study followed by a safety expansion part to evaluate the safety, expansion, persistence and biological activity of a single dose of UCART19 (allogeneic engineered T-cells expressing anti-CD19 chimeric antigen receptor), administered intravenously in patients with relapsed or refractory CD19 positive B-cell acute lymphoblastic leukaemia (B-ALL); https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000296-24	Keine Ergebnisse
19	2016-001706-42; A Phase 2, Open-Label, Multiple Cohort, Single-Arm, Multi-Center Trial To Determine The Safety, Feasibility, And Efficacy Of JCAR015 In Adult Subjects With B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001706-42	Keine Ergebnisse
20	2004-001853-27; A Phase II, Open-Label Study of Clofarabine in Paediatric Patients with Refractory / Relapsed Acute Lymphoblastic Leukaemia; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-001853-27	Beobachtungsdauer bzw. -zeitpunkt unklar bzw. ungeeignet
21	2008-002219-42; A Phase I/II Pharmacokinetic Study of Intravenous and Oral Forodesine in Children with Relapsed or Refractory T-cell or B-cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukaemia or T-cell Non- Hodgkin's Lymphoma; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-002219-42	Keine Ergebnisse
22	2017-003377-34; An Open-label, Multicenter, Phase 2 Study Evaluating the Efficacy and Safety of Daratumumab in Pediatric and Young Adult Subjects ≥ 1 and ≤ 30 Years of Age With Relapsed/Refractory Precursor B-cell or T-cell Acute Lymphoblastic Leukemia or Lymphoblastic Lymphoma; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003377-34	Keine Ergebnisse
23	2011-005923-42; A Phase I Trial of NECTAR (Nelarabine, Etoposide and Cyclophosphamide in T-ALL Relapse): A Joint Study of TACL, POETIC and ITCC; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005923-42	Keine Ergebnisse

24	2010-022036-36; A Phase 1 trial of pf-03084014 in patients with advanced solid tumor malignancy and t-cell acute lymphoblastic leukemia/lymphoblastic lymphoma; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022036-36	Keine populations-spezifischen Ergebnisse
25	2008-008198-73; An open-label, uncontrolled, multicenter, multinational study on the efficacy and safety of administration of donor lymphocytes depleted of alloreactive T-cells (ATIR), through the use of TH9402 and light treatment in an ex vivo process, in patients receiving a CD34-selected peripheral blood stem cell graft from a related, haploidentical donor; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-008198-73	Keine Ergebnisse
26	2015-001697-17; A Phase 1 Study to Assess Safety and Tolerability of REGN1979, an anti-CD20 x anti- CD3 bispecific monoclonal antibody, and REGN2810, an anti-programmed death-1 (PD-1) monoclonal antibody, in Patients with B-cell Malignancies; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001697-17	Keine Ergebnisse
27	2016-002739-14; Phase 2, Safety and Efficacy Study of Isatuximab, an Anti-CD38 Monoclonal Antibody, Administered by Intravenous (IV) Infusion in Patients with Relapsed or Refractory T-acute Lymphoblastic Leukemia (T-ALL) or T-lymphoblastic Lymphoma (T-LBL); https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002739-14	Keine Ergebnisse
28	2008-001833-87; Use of Palifermin to reduce the duration, frequency and severity of oral mucositis after high dose therapy with BEAM and autologous peripheral blood stem cell transplantation in patients with malign lymphoma, phase IV study; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001833-87	Keine Ergebnisse
29	2016-002972-29; Pilot study on the infusion of differentiated autologous T-cells from peripheral blood, expanded and transduced with a lentivirus to express a chimeric antigen receptor with anti-CD19 specificity (A3B1) conjugated with the co-stimulatory regions; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002972-29	Keine Ergebnisse
30	2009-017449-72; Nonmyeloablative Conditioning with Pre- and Post-Transplant Rituximab followed by Related or Unrelated Donor Hematopoietic Cell Transplantation for Patients with Advanced Chronic Lymphocytic Leukemia: A Multi-Center Trial; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017449-72	Keine Ergebnisse
31	2015-005281-29; Prospective phase I/II study: Patient-individualized peptide vaccination based on whole exome	Keine Ergebnisse

	sequencing with adjuvant GM-CSF in children with relapsed acute lymphoblastic leukemia; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005281-29	
32	2009-012957-39; A phase I/II safety and efficacy trial of a combination of bendamustine, rituximab and lenalidomide (BRL) in patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012957-39	Keine Ergebnisse
33	2014-000582-47; A prospective, open-label, multicenter phase-II-trial to evaluate the efficacy and safety of a sequential regimen of bendamustine followed by GA101 (obinutuzumab) and CAL-101 (idelalisib) followed by CAL-101 and GA101 maintenance in CLL patients (CLL2-BCG-trial of the GCLLSG); https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000582-47	Keine Ergebnisse
34	2017-001178-41; A Phase 2, Randomized, Biomarker-driven, Clinical Study in Patients with Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia (AML) with an Exploratory Arm in Patients with Newly Diagnosed High-Risk AML; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001178-41	Keine Ergebnisse
35	2014-000580-40; A prospective, open-label, multicentre phase-II-trial to evaluate the efficacy and safety of a sequential regimen of Bendamustine followed by GA101 (Obinutuzumab) and ABT-199 (Venetoclax, GDC-0199) followed by ABT-199 and GA101 maintenance in CLL patients; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000580-40	Keine Ergebnisse
36	2016-000297-38; Long-term follow-up study of patients who have previously been exposed to UCART19 (allogeneic engineered T-cells expressing a lentiviral-based anti-CD19 chimeric antigen receptor); https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000297-38	Keine Ergebnisse
37	2016-001754-18; A Two-Part Phase 1/2 Study to Determine Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Activity of K0706, a Novel Tyrosine Kinase Inhibitor (TKI), in Healthy Subjects and in Subjects with Chronic Myeloid Leukemia (CML) or Philadelphia Chromosome Positive Acute Lymphoblastic Leukemia (Ph+ ALL); https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001754-18	Keine Ergebnisse
38	2007-004270-43; International collaborative treatment protocol for children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004270-43	Keine Ergebnisse

39	2014-000590-39; A prospective, open-label, multicentre phase-II trial to evaluate the efficacy and safety of a sequential regimen of bendamustine followed by ofatumumab and ibrutinib followed by ibrutinib and ofatumumab maintenance in CLL patients (CLL2-BIO-trial of the GCLLSG); https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000590-39	Keine Ergebnisse
40	2009-017376-25; An Open-Label, Dose-Escalation, Phase I/II Study to Investigate the Safety, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Clinical Activity of the MEK Inhibitor GSK1120212 in Subjects with Relapsed or Refractory Leukemias; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017376-25	Keine populations-spezifischen Ergebnisse
41	2014-001633-84; Phase 1b/2 Study of Carfilzomib in Combination with Dexamethasone, Mitoxantrone, PEG-asparaginase, and Vincristine (UK R3 Induction Backbone) in Children with Relapsed or Refractory Acute Lymphobla Leukemia; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001633-84	Keine Ergebnisse
42	2007-007612-29; Immunotherapy with CD19 ζ chimeric antigen receptor gene-modified EBV-specific CTLs after stem cell transplant in children with high-risk acute lymphoblastic leukaemia; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-007612-29	Keine Ergebnisse
43	2015-000568-32; Obinutuzumab containing conditioning regimen for CLL patients and patients with Richter`s transformation requiring an allogeneic stem cell transplantation; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000568-32	Keine Ergebnisse
44	2015-005399-12; A randomized controlled trial comparing outcome after hematopoietic cell transplantation from a partially matched unrelated versus haploidentical donor; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005399-12	Keine Ergebnisse
45	2007-001657-26; Single Centre Phase II Pilot study of Unrelated Cord Blood Transplantation in Patients with Poor Risk Haematological Malignancies.; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001657-26	Keine Ergebnisse
46	2011-005180-24; A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Idelalisib (CAL-101) in Combination with Rituximab for Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005180-24	Andere Population

47	2017-002848-32; A phase I/II safety, dose finding and feasibility trial of MB-CART19.1 in patients with relapsed or refractory CD19 positive B cell malignancies.; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002848-32	Keine Ergebnisse
48	2016-001223-31; Incidence of Invasive Fungal Disease in Patients receiving Immunosuppressive Therapy, Intensive Chemotherapy or Reduced Intensity Haematopoietic Stem Cell Transplantation on Posaconazole Prophylaxis; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001223-31	Keine Ergebnisse
49	2014-001673-14; Long Term Follow-Up of Patients Exposed to Lentiviral-Based CD19 directed CAR T-Cell Therapy; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001673-14	Keine Ergebnisse
50	2007-003514-34; A Randomized Phase III study comparing conventional chemotherapy to low dose total body irradiation-based conditioning and hematopoietic cell transplantation from related and unrelated donors as consolidation therapy for older Patients with AML in first Complete Remission; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003514-34	Keine Ergebnisse
51	2018-001246-34; A phase 1B/2, open-label, single arm, multicohort, multicenter trial to evaluate the safety and efficacy of JCAR017 in pediatric subjects with relapsed/refractory B-ALL and B-NHL; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001246-34	Keine Ergebnisse
52	2015-003554-41; A phase I/II minor histocompatibility antigen UTA2-1 loaded, PD-L silenced Dendritic cell vaccination trial after allogeneic Stem Cell Transplantation to improve the safety and efficacy of Donor Lymphocyte Infusions; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003554-41	Keine Ergebnisse
53	2012-005580-27; MULTI-CENTER, PHASE II STUDY TO ASSESS THE SAFETY AND EFFICACY OF HAPLOIDENTICAL BONE MARROW TRANSPLANTATION USING REDUCED INTENSITY CONDITIONING (RIC) REGIMEN AND POST-TRANSPLANT CYCLOPHOSPHAMIDE, IN PATIENTS WITH POOR PROGNOSIS LYMPHOMAS; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005580-27	Keine Ergebnisse
54	2013-001570-14; A phase IB/II study to evaluate the safety and efficacy of vismodegib in relapsed/refractory acute myelogenous leukemia (AML) and relapsed/refractory high-risk myelodysplastic	Andere Population

	syndrome (MDS).; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001570-14	
55	2012-000810-12; IntReALL HR 2010 International Study for Treatment of High Risk Childhood Relapsed ALL 2010; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000810-12	Keine Ergebnisse
56	2015-000221-37; A Phase 2, Randomized, Controlled, Open-Label, Clinical Study of the Efficacy and Safety of Pevonedistat Plus Azacitidine Versus Single-Agent Azacitidine in Patients with Higher-Risk Myelodysplastic Syndromes, Chronic Myelomonocytic Leukemia, and Low-Blast Acute Myelogenous Leukemia; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000221-37	Keine Ergebnisse
57	2017-000318-40; A Phase 3, Randomized, Controlled, Open-Label, Clinical Study of Pevonedistat Plus Azacitidine Versus Single-Agent Azacitidine as First-Line Treatment for Patients With Higher-Risk Myelodysplastic Syndromes, Chronic Myelomonocytic Leukemia, or Low-Blast Acute Myelogenous Leukemia; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000318-40	Keine Ergebnisse
58	2012-000793-30; International Study for Treatment of Standard Risk Childhood Relapsed ALL 2010; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000793-30	Keine Ergebnisse
59	2013-000903-18; A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial to Evaluate the Protective Efficacy and Safety of a Therapeutic Vaccine, ASP0113, in Cytomegalovirus (CMV)-Seropositive Recipients Undergoing Allogeneic, Hematopoietic Cell Transplant (HCT); https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000903-18	Keine Ergebnisse
60	2011-001534-42; Treosulfan and 4 Gy TBI based conditioning with Rapamycin-based GvHD prophylaxis for allogeneic stem cell transplantation in patients with haematological malignancies; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001534-42	Keine Ergebnisse
61	2012-002435-28; A phase I/II “minor histocompatibility antigen” (mHag)-based Dendritic cell vaccination trial after allogeneic Stem Cell Transplantation to improve the safety and efficacy of donor Lymphocyte infusions; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002435-28	Keine Ergebnisse
62	2013-001418-13; A Phase I Dose Escalation Safety and Pharmacokinetic Study of Multiple Intravenous Administrations of a Humanized Monoclonal Antibody (SAR650984) Against CD38 In Patients with Selected CD38+ Hematological Malignancies;	Keine Ergebnisse

	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001418-13	
63	2007-005477-54; Treosulfan-based conditioning and Rapamycin-base GvHD prophylaxis prior to un-manipulated allogeneic haematopoietic stem cell transplantation from a mismatched donor in patients with high risk haematological malignancies; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005477-54	Keine Ergebnisse

Thema:

Klinische Studien zur Therapie pädiatrischer und junger erwachsener Patienten im Alter bis 25 Jahre mit rezidivierender oder refraktärer B-Zell-ALL (PharmNet.Bund)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
01	2017-000439-14; A Phase 1 Study of the Safety and Pharmacokinetics of Venetoclax in Pediatric and Young Adult Patients with Relapsed or Refractory Malignancies	Keine Ergebnisse
02	2016-000227-71; A phase I/II study of Inotuzumab Ozogamicin as a single agent and in combination with chemotherapy for pediatric CD22-positive relapsed/refractory Acute Lymphoblastic Leukemia	Keine Ergebnisse
03	2016-001991-31; Phase IIIb study for relapsed/refractory pediatric/young adult acute lymphoblastic leukemia patients to be treated with CTL019	Keine Ergebnisse
04	2016-000421-39; Randomisierte Phase II Studie mit Sicherheits-Run-In Phase zur Evaluation von niedrig-dosiertem Azacitidin, All-trans Retinsäure und Pioglitazon im Vergleich zu standard-dosiertem Azacitidin in Patienten ≥ 60 Jahre mit akuter myeloischer Leukämie (AML), die refraktär sind auf Standardinduktionschemotherapie (AMLSG 26-16 / AML-ViVA)	Andere Population
05	2015-000344-42; A Phase 3, Multicenter, Open-label, Randomized Study Comparing the Efficacy and Safety of AG-221 (CC-90007) Versus Conventional Care Regimens in Older Subjects with Late Stage Acute Myeloid Leukemia Harboring an Isocitrate Dehydrogenase 2 Mutation	Andere Population
06	2015-000140-42; A Phase 3 Open-Label, Multicenter, Randomized Study of ASP2215 versus Salvage Chemotherapy in Patients with Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia (AML) with FLT3 Mutation	Andere Population

07	2013-003205-25; A Phase II, single arm, multicenter trial to determine the efficacy and safety of CTL019 in pediatric patients with relapsed and refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia	Nicht zutreffend - Studie wurde eingeschlossen
08	2014-001700-21; Unverblindete, multizentrische Studie zum erweiterten Zugang zu Blinatumomab zur Behandlung pädiatrischer und jugendlicher Patienten mit rezidivierender und/oder refraktärer akuter lymphatischer B-Vorläufer-Leukämie (B-Vorläufer-ALL) (Rialto-Studie)	Keine ausreichenden Ergebnisse
09	2014-002217-31; A Phase 1/2 Open-Label, Dose Escalation Study Investigating the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of ASP2215 in Patients with Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia	Andere Population
10	2014-000526-37; An Investigator-Initiated Study To Evaluate Ara-C and Idarubicin in Combination with the Selective Inhibitor Of Nuclear Export (SINE) Selinexor (KPT-330) in Patients with Relapsed Or Refractory AML	Andere Population
11	2013-004890-28; A Phase 3 Open-Label Randomized Study of Quizartinib Monotherapy Versus Salvage Chemotherapy in Subjects with FLT3-ITD Positive Acute Myeloid Leukemia (AML) Refractory To or Relapsed After First-line Treatment With or Without Hematopoietic Stem Cell Transplantation (HSCT) Consolidation	Andere Population
12	2013-000536-10; A Phase 3, Randomized, Open Label Study Investigating the Efficacy of the BiTE® Antibody Blinatumomab Versus Standard of Care Chemotherapy in Adult Subjects With Relapsed/Refractory B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) (TOWER Study)	Keine populations-spezifischen Ergebnisse
13	2012-004022-21; A Phase II multi-center, open label, randomized study to assess safety and efficacy of two different schedules of oral LDE225 in adult patients with relapsed/refractory or untreated elderly patients with acute leukemia	Andere Population
14	2012-003101-10; A Phase 2, Multicenter, Single-arm Study of Moxetumomab Pasudotox in Pediatric Subjects with Relapsed or Refractory Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia (pALL) or Lymphoblastic Lymphoma of B-cell Origin	Keine populations-spezifischen Ergebnisse
15	2011-005491-41; An Open-label, Randomized Phase 3 Study of Inotuzumab Ozogamicin Compared to a Defined Investigator's Choice in Adult Patients with Relapsed or Refractory CD22-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL)	Andere Population
16	2010-023499-25; A phase II/III randomized, open-label study to compare the efficacy and safety of intravenous volasertib in combination with subcutaneous cytarabine versus investigator's choice of anti-leukemic treatment in adult patients with relapsed or refractory acute myeloid leukemia with no established treatment options (POLO-AML 1)	Andere Population

17	2010-021961-61; A Phase 3, Randomized, Controlled, Double Blind, Multinational Clinical Study of the Efficacy and Safety of Vosaroxin and Cytarabine Versus Placebo and Cytarabine in Patients With First Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia (VALOR)	Andere Population
18	2009-009457-13; Eine Phase I/II Studie mit Clofarabin in Kombination mit Cytarabin und liposomalem Daunorubicin bei Kindern mit rezidiver / refraktärer pädiatrischer akuter myeloischer Leukämie (AML)	Andere Population
19	2008-002983-32; A Phase II Study of Oral Single Agent Panobinostat in Patients with Refractory de novo or secondary Acute Myelogenous Leukemia (AML)	Andere Population
20	2010-020414-28; A Pivotal Phase 2 Trial of Ponatinib (AP24534) in Patients with Refractory Chronic Myeloid Leukemia and Ph+ Acute Lymphoblastic Leukemia	Andere Population
21	2009-015989-62; Offene, multizentrische, exploratorische Phase II Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit des bispezifischen T-Zell-Aktivators (BiTE) Blinatumomab bei erwachsenen Patienten mit rezidivierender oder refraktärer B-Vorläufer akuter lymphoblastischer Leukämie (ALL)	Andere Population
22	2007-004517-34; Allogeneic stem cell transplantation for children, adolescents and young adults with relapsed or refractory AML Multi Center Therapy Concept	Andere Population
23	2017-002194-18; Phase 1/2 Trial to determine the Response Rate of Nivolumab in Acute Myeloid Leukemia (AML) relapse after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation (allo-HCT)	Andere Population
24	2017-000439-14; A Phase 1 Study of the Safety and Pharmacokinetics of Venetoclax in Pediatric and Young Adult Patients with Relapsed or Refractory Malignancies	Dublette
25	2016-000227-71; A phase I/II study of Inotuzumab Ozogamicin as a single agent and in combination with chemotherapy for pediatric CD22-positive relapsed/refractory Acute Lymphoblastic Leukemia	Dublette
26	2016-001991-31; Phase IIIb study for relapsed/refractory pediatric/young adult acute lymphoblastic leukemia patients to be treated with CTL019	Dublette
27	2015-000344-42; A Phase 3, Multicenter, Open-label, Randomized Study Comparing the Efficacy and Safety of AG-221 (CC-90007) Versus Conventional Care Regimens in Older Subjects with Late Stage Acute Myeloid Leukemia Harboring an Isocitrate Dehydrogenase 2 Mutation	Dublette
28	2015-000140-42; A Phase 3 Open-Label, Multicenter, Randomized Study of ASP2215 versus Salvage Chemotherapy in Patients with Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia (AML) with FLT3 Mutation	Dublette

29	2013-003205-25; A Phase II, single arm, multicenter trial to determine the efficacy and safety of CTL019 in pediatric patients with relapsed and refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia	Dublette
30	2014-002172-92; A randomized, multicenter, open-label, Phase 2 study with a safety run-in part to evaluate safety, pharmacodynamics and efficacy of azacitidine compared to no anticancer treatment in children and young adults with acute myeloid leukemia in molecular relapse after first complete remission	Andere Population
31	2013-005446-11; A prospective phase I/II study to investigate the feasibility, safety and efficacy of IL-15 activated cytokine induced killer (CIK) cells in relapsing patients with acute leukemia or myelodysplastic syndromes after allogeneic stem cell transplantation	Keine ausreichenden Ergebnisse
32	2014-001700-21; Unverblindete, multizentrische Studie zum erweiterten Zugang zu Blinatumomab zur Behandlung pädiatrischer und jugendlicher Patienten mit rezidivierender und/oder refraktärer akuter lymphatischer B-Vorläufer-Leukämie (B-Vorläufer-ALL) (Rialto-Studie)	Dublette
33	2014-002217-31; A Phase 1/2 Open-Label, Dose Escalation Study Investigating the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of ASP2215 in Patients with Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia	Dublette
34	2014-000526-37; An Investigator-Initiated Study To Evaluate Ara-C and Idarubicin in Combination with the Selective Inhibitor Of Nuclear Export (SINE) Selinexor (KPT-330) in Patients with Relapsed Or Refractory AML	Dublette
35	2013-004890-28; A Phase 3 Open-Label Randomized Study of Quizartinib Monotherapy Versus Salvage Chemotherapy in Subjects with FLT3-ITD Positive Acute Myeloid Leukemia (AML) Refractory To or Relapsed After First-line Treatment With or Without Hematopoietic Stem Cell Transplantation (HSCT) Consolidation	Dublette
36	2013-000536-10; A Phase 3, Randomized, Open Label Study Investigating the Efficacy of the BiTE® Antibody Blinatumomab Versus Standard of Care Chemotherapy in Adult Subjects With Relapsed/Refractory B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) (TOWER Study)	Dublette
37	2012-004022-21; A Phase II multi-center, open label, randomized study to assess safety and efficacy of two different schedules of oral LDE225 in adult patients with relapsed/refractory or untreated elderly patients with acute leukemia	Dublette
38	2012-003101-10; A Phase 2, Multicenter, Single-arm Study of Moxetumomab Pasudotox in Pediatric Subjects with Relapsed or	Dublette

	Refractory Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia (pALL) or Lymphoblastic Lymphoma of B-cell Origin	
39	2011-005491-41; An Open-label, Randomized Phase 3 Study of Inotuzumab Ozogamicin Compared to a Defined Investigator's Choice in Adult Patients with Relapsed or Refractory CD22-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL)	Dublette
40	2010-023499-25; A phase II/III randomized, open-label study to compare the efficacy and safety of intravenous volasertib in combination with subcutaneous cytarabine versus investigator's choice of anti-leukemic treatment in adult patients with relapsed or refractory acute myeloid leukemia with no established treatment options (POLO-AML 1)	Dublette
41	2010-021961-61; A Phase 3, Randomized, Controlled, Double Blind, Multinational Clinical Study of the Efficacy and Safety of Vosaroxin and Cytarabine Versus Placebo and Cytarabine in Patients With First Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia (VALOR)	Dublette
42	2009-009457-13; Eine Phase I/II Studie mit Clofarabin in Kombination mit Cytarabin und liposomalem Daunorubicin bei Kindern mit rezidiver / refraktärer pädiatrischer akuter myeloischer Leukämie (AML)	Dublette
43	2005-002258-23; A Randomized, Open Label Study of Oral CEP-701 Administered in Sequence With Standard Chemotherapy to Patients With Relapsed Acute Myeloid Leukemia (AML) Expressing FLT 3 Activating Mutations	Andere Population
44	2006-001040-31; Treatment of the haematological relapse in patients suffering from acute myeloid leukaemia or myelodysplastic syndrome with 5-Azacytidin (Vidaza®) after hematopoietic stem cell transplantation "RELAZA"	Andere Population
45	2009-015989-62; Offene, multizentrische, exploratorische Phase II Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit des bispezifischen T-Zell-Aktivators (BiTE) Blinatumomab bei erwachsenen Patienten mit rezidivierender oder refraktärer B-Vorläufer akuter lymphoblastischer Leukämie (ALL)	Dublette
46	2009-012973-37; TK008:Randomized phase III trial of haploidentical HCT with or without an add back strategy of HSV-Tk donor lymphocytes in patients with high risk acute leukemia	Keine ausreichenden Ergebnisse
47	2007-004517-34; Allogeneic stem cell transplantation for children, adolescents and young adults with relapsed or refractory AML Multi Center Therapy Concept	Dublette
48	2015-005281-29; Prospective phase I/II study: Patient-individualized peptide vaccination based on whole exome	Keine Ergebnisse

	sequencing with adjuvant GM-CSF in children and young adults with relapsed acute lymphoblastic leukemia	
49	2017-003377-34; An Open-label, Multicenter, Phase 2 Study Evaluating the Efficacy and Safety of Daratumumab in Pediatric and Young Adult Subjects ≥ 1 and ≤ 30 Years of Age With Relapsed/Refractory Precursor B-cell or T-cell Acute Lymphoblastic Leukemia or Lymphoblastic Lymphoma	Keine Ergebnisse
50	2017-002848-32; Eine Phase-I/II-Studie mit MB-CART19.1 zur Beurteilung der Sicherheit und Machbarkeit sowie zur Dosisfindung bei Patienten mit wiederkehrenden oder therapieunempfindlichen CD19 positiven B-Zell Erkrankungen	Keine Ergebnisse
51	2015-005281-29; Prospective phase I/II study: Patient-individualized peptide vaccination based on whole exome sequencing with adjuvant GM-CSF in children and young adults with relapsed acute lymphoblastic leukemia	Dublette
52	2017-003377-34; An Open-label, Multicenter, Phase 2 Study Evaluating the Efficacy and Safety of Daratumumab in Pediatric and Young Adult Subjects ≥ 1 and ≤ 30 Years of Age With Relapsed/Refractory Precursor B-cell or T-cell Acute Lymphoblastic Leukemia or Lymphoblastic Lymphoma	Dublette
53	2017-002848-32; Eine Phase-I/II-Studie mit MB-CART19.1 zur Beurteilung der Sicherheit und Machbarkeit sowie zur Dosisfindung bei Patienten mit wiederkehrenden oder therapieunempfindlichen CD19 positiven B-Zell Erkrankungen	Dublette

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-75 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 4-75 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-75 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie **ELIANA** (CCTL019B2202)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Primäres Ziel der Studie ist die Evaluation der Wirksamkeit der CTL019-Therapie, gemessen anhand der Gesamtansprechrate (ORR) während der ersten drei Monate nach der CTL019-Infusion gemäß den Bewertungen eines unabhängigen Gutachtergremiums (<i>Independent Review Committee; IRC</i>). Hierzu gehören die komplette Remission (CR) und die komplette Remission mit nicht vollständiger Erholung der Blutwerte(CRi).
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Einarmige, multizentrische Phase-II-Studie zur Bestimmung der Wirksamkeit und Sicherheit von CTL019 bei Kindern mit rezidivierender oder refraktärer B-Zell-ALL.</p> <p>Die Studie besteht aus den folgenden aufeinanderfolgenden Studienphasen: Screening, Vorbehandlung (Präparation des Zellprodukts und Lymphozytendepletierende Chemotherapie), Behandlung und primäre Nachverfolgung, sekundäre Nachverfolgung (falls zutreffend) und Nachverfolgung zum Überleben. Die Gesamtdauer der Studie beträgt fünf Jahre ab dem Zeitpunkt der CTL019-Infusion. Nach der CTL019-Infusion wird die Wirksamkeit während der folgenden sechs Monate monatlich bewertet, anschließend quartalsweise bis maximal zwei Jahre nach der Infusion und schließlich halbjährlich bis maximal fünf Jahre nach der Infusion oder bis der Patient innerhalb der Behandlungsphase bzw. primären Nachverfolgungsphase ein Rezidiv erleidet.</p> <p>Die Sicherheit wird während der gesamten Studienlaufzeit bewertet. Eine Nachverfolgung der Patienten aus der Studie zur Sicherheitsüberprüfung lentiviraler Vektoren erfolgt, wie von den Gesundheitsbehörden gefordert, im Rahmen einer anderen Studie.</p> <p>Zu Beginn der Studie erfolgte eine Sicherheits-Run-in-Phase, bei der drei Patienten eingeschlossen wurden, um das akute Sicherheitsprofil des für Novartis hergestellten Zellprodukts CTL019 zu bewerten. Für die ersten drei eingeschlossenen Patienten wurden nach der Lymphozyten-depletierenden Chemotherapie und der CTL019-Infusion die</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Sicherheitsdaten der ersten 14 Tage nach der Infusion an die Gesundheits-behörden übermittelt.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Der Prüfplan wurde bis zum Cut-off-Datum insgesamt fünfmal geändert.</p> <p><u>Wesentliche Änderungen vor Einschluss des ersten Patienten:</u></p> <p>Amendment 1: Anpassung sekundärer Endpunkte und explorativer Endpunkte; Änderung des Zeitfensters von unterschriebener Einwilligung bis zur Tisagenlecleucel-Infusion; Angleichung der Nachverfolgung von Vitalzeichen nach Tisagenlecleucel-Infusion an andere laufende Studien; Änderung des Alters bei Screening von zwei Jahren bei initialer Diagnose auf drei Jahre; zusätzliches Einschlusskriteriums zur Einhaltung lokaler Kriterien der Leukapherese.</p> <p><u>Hauptänderungen nach Einschluss des ersten Patienten:</u></p> <p>Amendment 2 (drei Patienten eingeschlossen, ein Patient behandelt): Änderung der Mindestzahl der Patienten <18 Jahren für das FAS; Umwandlung explorativer Ziele zu sekundären Zielen (CRS, Sicherheit, Patientenfragebögen) und wesentlichen sekundären Ziele (MRD); Verkleinerung von Zeitfenstern für die Tumorbewertung; Aufnahme zusätzlicher Analysen u. a. zur Beurteilung des Ansprechens.</p> <p>Amendment 3 (69 Patienten eingeschlossen; 41 Patienten behandelt): Erweiterung des Dosisbereichs für die Tisagenlecleucel-Infusion für Patienten >50 kg sowie Definition von erlaubten Dosisbereichen; Änderungen der Population (Aufnahme von >10 Patienten im Alter von ≥18 Jahren nach Genehmigung durch den Sponsor); Anpassung der Liste nicht erlaubter Medikamente; Anpassung des CRS-Behandlungsalgorithmus.</p> <p>Amendment 4 (76 Patienten eingeschlossen; 54 Patienten behandelt): Anpassung des primären Wirksamkeitsendpunkts; Zulassung einer Fertigungsstätte in der EU; und Anpassung der Populationsgröße, um mindestens zehn Patienten mit Tisagenlecleucel aus europäischer Produktion zu behandeln; Definition von zwei neuen wesentlichen sekundären Endpunkten zur Wirksamkeit.</p> <p>Amendment 5 (92 Patienten eingeschlossen; 75 Patienten behandelt): Aufnahme von fünf zusätzlichen japanischen Patienten; Anpassung des CRS-Algorithmus an japanische Gegebenheiten.</p> <p>Von den Änderungen wird angenommen, dass sie keine Auswirkungen auf die Interpretation der Studienergebnisse</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		hatten, da diese gegenüber dem Gesamtstudiendesign gering waren.
4	Probanden/Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden/Patienten	<p><u>Haupteinschlusskriterien:</u> Die Studie schloss Kinder zwischen drei Jahren (zum Zeitpunkt des Screenings) bis 21 Jahre (zum Zeitpunkt der initialen Diagnose) mit B-Zell-ALL ein, die primär- oder chemo-refraktär waren oder ein Rezidiv nach alloSZT zeigten oder anderweitig nicht für eine allogene SZT geeignet waren. Weitere Einschlusskriterien waren: Knochenmark mit $\geq 5\%$ Lymphoblasten gemäß morphologischer Untersuchung bei Screening, Lebenserwartung >12 Wochen, angemessene Organfunktion, Karnofsky-Performance-Status (Alter ≥ 16 Jahre) oder Lansky-Performance-Status (Alter <16 Jahre) ≥ 50 bei Screening. Wenn alle Einschlusskriterien erfüllt waren, musste die Fertigungsstätte außerdem das Leukapharese-Produkt erhalten und akzeptiert haben.</p> <p><u>Hauptausschlusskriterien:</u> Rezidiv einer isolierten extramedullären Erkrankung; begleitende genetische Syndrome mit Knochenmarkversagen (außer Down-Syndrom); Patienten mit Burkitt's Lymphom/Leukämie; vorherige Malignitäten (außer <i>Carcinoma in situ</i> der Haut oder des Cervix, die kurativ behandelt wurden und bei denen es keine Hinweise auf eine aktive Erkrankung gibt), vorherige Behandlungen mit gentherapeutischen Produkten, vorherige Behandlung mit anti-CD19/anti-CD3-Therapien (oder andere anti-CD19-Therapien); Vorhandensein einer akuten Grad-2-bis -4- oder einer extensiven chronischen Graft-versus-Host-Erkrankung (GvHD); aktive maligne Beteiligung des zentralen Nervensystems, Anwendung anderer Prüfmedikationen innerhalb von 30 Tagen vor Screening.</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Sponsor: Novartis Studienzentren: 25 Zentren in elf Ländern: Australien (ein Zentrum), Österreich (ein Zentrum), Belgien (ein Zentrum), Kanada (zwei Zentren), Frankreich (zwei Zentren), Deutschland (ein Zentrum), Italien (ein Zentrum), Japan (ein Zentrum), Norwegen (ein Zentrum), Spanien (ein Zentrum) und USA (13 Zentren).
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Tisagenlecleucel (autologe T-Zellen, transduziert mit einem CD19-TCR- ζ /4-1BB-Vektor), verabreicht als einzelne intravenöse Infusion: $2,0$ bis $5,0 \times 10^6$ Tisagenlecleucel pro kg Körpergewicht (für Patienten ≤ 50 kg) oder $1,0$ bis $2,5 \times 10^8$ Tisagenlecleucel (für Patienten >50 kg). Die Behandlung für die Patienten bestand aus einer individuellen Charge und war mit einer individuellen Identifikationsnummer versehen.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur	Primärer Endpunkt der Studie ist die Evaluation der Wirksamkeit der Tisagenlecleucel-Therapie aus allen Fertigungsstätten, gemessen anhand der Gesamtansprechrate

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	<p>Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten</p>	<p>(ORR) während der ersten drei Monate nach der Tisagenlecleucel-Infusion; dies beinhaltet die komplette Remission (CR) und die komplette Remission mit nicht vollständiger Erholung der Blutwerte (CRi), gemäß den Bewertungen eines unabhängigen Gutachtergremiums (<i>Independent Review Committee; IRC</i>).</p> <p>Wesentliche sekundäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten mit ORR während der ersten drei Monate nach der Tisagenlecleucel-Infusion (CR und CRi gemäß IRC) • Anteil der Patienten, die eine Best Overall Response (BOR) von CR oder CRi zeigen mit MRD-negativem Knochenmark. • Anteil der Patienten, die eine Best Overall Response (BOR) von CR oder CRi zeigen mit MRD-negativem Knochenmark. <p>Weitere sekundäre Ziele:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten, die CR oder CRi in Monat 6 erreichen (ohne SZT zwischen der Tisagenlecleucel-Infusion und Monat 6). • Anteil der Patienten, die CR oder CRi erreichen und dann eine SZT erhalten (zwischen Remission und Monat 6). • Remissionsdauer (Duration of Response, DOR). • Rezidivfreies Überleben (Relapse-free Survival, RFS). • Ereignisfreien Überlebens (Event-free Survival, EFS). • Gesamtüberleben (Overall Survival, OS). • Ansprechen an Tag 28 ± 4. • Einfluss der Tumorlast bei Studienbeginn auf das Ansprechen . • Qualität des Ansprechens mittels MRD-Bewertung vor Behandlung und an Tag 28 ± 4 nach Behandlung bzw. vor SZT. • Sicherheit der Tisagenlecleucel-Therapie. • Charakterisierung des pharmakokinetischen Profils der Tisagenlecleucel-Zellen im Zielgewebe. • Prävalenz und Inzidenz der Immunogenität von Tisagenlecleucel. • Wirkung der Tisagenlecleucel-Therapie auf Patient Reported Outcomes (PRO). • Profil löslicher Immunfaktoren, die verantwortlich für das Zytokinfreisetzungssyndrom (Cytokine Release Syndrome; CRS) sein könnten. • Ableitung eines Scores zur Vorhersage des CRS.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Beschreibung der B- und T-Zell-Spiegel (im peripheren Blut und Knochenmark) vor und nach der Tisagenlecleucel-Infusion. • Bewertung der Wirksamkeit, Sicherheit und Pharmakokinetik bei Patienten, die eine Tisagenlecleucel-Infusion aus der EU-Fertigungsstätte erhalten haben.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Siehe Punkt 3b.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>In einer vorherigen Studie mit Clofarabin bei Patienten mit r/r B-Zell-ALL, die zwei oder mehr vorherige Behandlungsregime erhalten hatten, lag die berichtete Gesamtansprechrate (ORR) bei 20 % (95%-Konfidenzintervall [KI]: 10; 34). Somit sollte eine ORR von 45 %, die eine ORR von 20 % bei einem Signifikanzlevel von 0,025 ausschließt, nennenswerte Wirkung in dieser hochrefraktären Population anzeigen.</p> <p>Basierend auf der Nullhypothese einer ORR ≤ 20 % und einer Alternativhypothese einer ORR > 20 %, würden 76 Patienten im FAS eine Power von > 95 % ergeben für eine statistische Signifikanz bei einem einseitigen kumulativen Signifikanzlevel von 0,025, sofern die zugrundeliegende ORR 45 % war. In diesem Setting würde eine ORR von 30 % zur Zielerreichung erforderlich sein.</p> <p>Innerhalb der erwarteten Prüfpopulationsgröße von 76 Patienten, die mit Tisagenlecleucel therapiert wurden, müssen mindestens zehn Patienten mit Tisagenlecleucel aus der EU-Fertigungsstätte behandelt worden sein. Wenn sich unter diesen mindestens sechs Patienten befinden, die ein BOR (Best Overall Response, Bestes Gesamtansprechen) der CR oder CRi erreichen, wäre die untere Grenze des 95%-KI größer als 20 %. Die Wahrscheinlichkeit, unter den zehn Patienten mindestens sechs mit CR oder CRi zu finden, wäre 26 %, sofern die tatsächliche ORR 45 % ist bzw. 84 %, sofern die tatsächliche ORR 70% ist.</p> <p>Die tatsächliche Anzahl an Patienten, die eingeschlossen werden muss, hängt von der Prä-Infusions-Drop-out-Rate ab. Derzeit gibt es nur begrenzt Daten, um eine verlässliche Aussage zu Prä-Infusions-Drop-out-Raten zu machen. Unter der Annahme, dass 20 % bis 25 % der eingeschlossenen Patienten aus Gründen wie z. B. Tisagenlecleucel-Produktionsproblemen, Verschlechterung des Patientenzustands etc. keine Infusion erhalten, müssten ungefähr 95 Patienten eingeschlossen werden, um die erforderliche Anzahl an Patienten zu erreichen.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Zwischenanalysen</p> <p>Dem aktuellen Studienbericht (22. September 2017; Cut-off 25. April 2017) geht ein weiterer Zwischenbericht voraus (16. Dezember 2016; Cut-off 17. August 2016), der die Daten der ersten 50 Patienten zeigt, die mit Tisagenlecleucel behandelt und über drei Monate nachverfolgt wurden bzw. die vorzeitig ausschieden. Im aktuellen Studienbericht reichen die Daten</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>bis zu dem Zeitpunkt, an dem die bisher eingeschlossenen mit Tisagenlecleucel behandelten Patienten den primären Endpunkt erreicht hatten (ORR während der drei Monate nach Tisagenlecleucel-Infusion). In dieser Studie wurden die Patienten mit Tisagenlecleucel aus den Fertigungsstätten in den USA (Novartis Morris Plain Facility) und in der EU (Fraunhofer-Institut für Zelltherapie und Immunologie, Leipzig, Deutschland) behandelt.</p> <p>Abbruchkriterien</p> <p>Die gesamte Studie kann zu jeder Zeit aus jedem Grund durch den Sponsor Novartis beendet werden oder falls eines der Abbruchkriterien zutrifft.</p> <p>Es wurde angenommen, dass unerwünschte Ereignisse (UE) in dieser Population aufgrund der zugrundeliegenden fortgeschrittenen hämatologischen Malignität häufig auftreten und dass diese auch schwerwiegend sein können. Deshalb gibt es keine Abbruchregel, die durch das Auftreten einer bestimmten Anzahl von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) bedingt ist. Allerdings bildet die Überprüfung der SUE die Basis für eine mögliche vorzeitige Beendigung der Studie. Nur unerwartete SUE, die im Zusammenhang zu CTL019-transduzierten Zellen stehen, würden eine Abbruchregel darstellen. Die Überprüfung dieser unerwünschten Ereignisse und jegliche Entscheidung, den Patienteneinschluss vorzeitig zu beenden, wird vom DMC (<i>Data Monitoring Committee</i>) gefällt und von der Ethikkommission auf Zentrumsebene bewertet.</p> <p>Eine vorzeitige Beendigung der Studie kann durch die Gesundheitsbehörden veranlasst werden, falls Probleme mit der Herstellung des Genprodukts oder mit der Sicherheit gemäß der Einschätzung des Prüfers auftreten. Zusätzlich kann die Rekrutierung nach Einschätzung des Sponsors gestoppt werden. Gründe hierfür können langsame Rekrutierung, Protokollverstöße oder nicht adäquate Datenaufzeichnung sein.</p> <p>Kriterien für einen Abbruch oder ein Pausieren der Studie vor der Sicherheits-Run-In-Phase (falls eines der folgenden Ereignisse eintritt):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lebensbedrohliche Toxizität (Grad 4), die der Prüftherapie zugeordnet wird, nicht handhabbar ist, nicht mit der Chemotherapie in Zusammenhang steht und der CTL019-Therapie zugeordnet werden kann. Hohes Fieber, Hypotonie, Hypoxie, disseminierte intravaskuläre Koagulation, Enzephalopathie (z. B. Lethargie, Konfusion, Aphasie, Krampfanfälle), Einweisungen auf die Intensivstation, Dialyse und künstliche Beatmung werden akzeptiert. Die erwarteten Nebenwirkungen können ebenfalls Lebertoxizität von Grad 4 und Nephrotoxizität zur Folge haben bzw. andere Organe betreffen. • Tod, der im Zusammenhang mit der CTL019-Therapie steht.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Nach der Sicherheits-Run-In-Phase, falls eines der folgenden Ereignisse eintritt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ein Patient entwickelt eine unkontrollierte T-Zell-Proliferationen später als acht Wochen nach der CTL019-Zell-Infusion, die nicht handhabbar ist. • Ein Patient entwickelt nachweisbare replikationskompetente Lentiviren während der Studie. • Der Sponsor, das DMC oder eine andere regulative Behörde entscheiden, dass die weitere Teilnahme an der Studie die Patientensicherheit gefährden könnte. • Der Sponsor entscheidet sich, die Entwicklung der Intervention dieser Studie zu beenden. <p>Die Studie wird unterbrochen und die Gesundheitsbehörde oder das DMC müssen bzgl. einer Untersuchung oder eines Protokoll-Amendments unterrichtet werden, falls ein Patient irgendeines der folgenden Ereignisse innerhalb von drei Wochen nach der CTL019-Zellinfusion zeigt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lebensbedrohliche Toxizität (Grad 4), die der Prüftherapie zugeordnet wird, nicht handhabbar ist, nicht mit der Chemotherapie in Zusammenhang steht und der CTL019-Therapie zugeordnet werden kann. Hohes Fieber, Hypotonie, Hypoxie, disseminierte intravaskuläre Koagulation, Enzephalopathie (z. B. Lethargie, Konfusion, Aphasie, Krampfanfälle), Einweisungen auf die Intensivstation, Dialyse und künstliche Beatmung werden akzeptiert. Die erwarteten Nebenwirkungen können ebenfalls Lebertoxizität von Grad 4 und Nephrotoxizität zur Folge haben bzw. andere Organe betreffen. • Tod, der im Zusammenhang mit der CTL019-Therapie steht.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Nicht zutreffend, da keine Randomisierung.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Nicht zutreffend, da keine Randomisierung.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (Allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax/Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Nicht zutreffend, da keine Randomisierung.
10	Randomisierung, Durchführung	Nicht zutreffend, da keine Randomisierung.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Nicht zutreffend, da keine Verblindung.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend, da keine Verblindung.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p><u>Primärer Endpunkt</u></p> <p>Die Null-Hypothese, dass die ORR kleiner oder gleich 20 % ist, wurde gegen die Alternativhypothese, dass die ORR größer als 20 % ist, bei einem einseitigen Gesamtsignifikanzniveau von 2,5 % geprüft.</p> <p>Die ORR wurde mit dem zweiseitigen 95% exakten Clopper-Pearson-Konfidenzintervall zusammengefasst. Der primäre Endpunkt der Studie wurde erreicht, wenn der nominale exakte p-Wert niedriger war als die vordefinierten p-Wert-Grenzen, die durch den <i>O'Brien-Flemming-Type-a-spending-Ansatz</i> gemäß Lan und DeMets (1983) bestimmt wurden. Der primäre Wirksamkeits-Endpunkt, die ORR, wurde basierend auf Daten analysiert, die im Interim-EAS (<i>Interim Efficacy Analysis Set</i>) und im FAS (<i>Full-Analysis Set</i>) bei der Zwischenauswertung bzw. der aktuellen aktualisierten Analyse beobachtet wurden. Die Auswertung basiert auf den Bewertungen des IRC (<i>Independent Review Committee</i>).</p> <p><u>Wesentliche sekundäre Endpunkte</u></p> <p>ORR bei Patienten mit Infusion aus US-Fertigungsstätte: Die Analysen wurden durchgeführt, wenn der primäre Endpunkt erreicht wurde, so dass die <i>Family-wise error rate</i> von Typ 1 auf einem einseitigen 2,5%-Level im hierarchischen Testverfahren kontrolliert wurde. Die Nullhypothese, dass die ORR während drei Monaten kleiner oder gleich 20 % ist, wurde gegen die Alternativhypothese, dass die ORR größer als 20 % ist, getestet (unter allen Patienten, die Tisagenlecleucel aus der US-Fertigungsstätte erhielten). Ferner gelten dieselben statistischen Überlegungen wie für den primären Endpunkt.</p> <p>Minimale Resterkrankung: Die Analysen wurden durchgeführt, wenn sowohl der primäre Endpunkt als auch der erste sekundäre Hauptendpunkt erreicht wurden (so dass die <i>Family-wise error rate</i> von Typ 1 auf einem einseitigen</p>

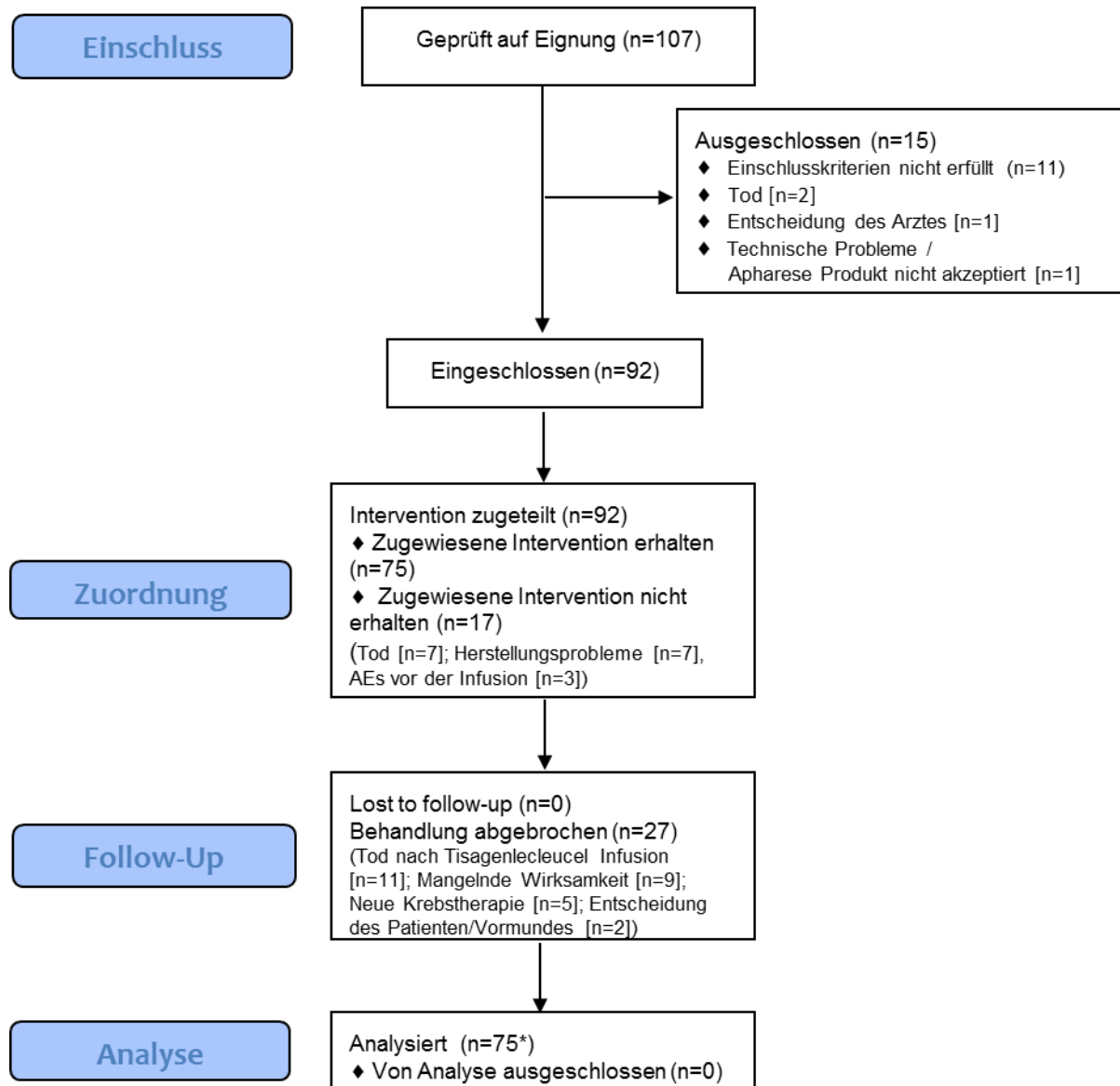
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>2,5%-Level im hierarchischen Testverfahren kontrolliert wurde). Die Nullhypothese, dass der prozentuale Anteil der MRD-negativen Responder unter allen Patienten, die Tisagenlecleucel erhalten haben, kleiner oder gleich 15 % ist, wurde gegen die Alternativhypothese, dass der prozentuale Anteil der MRD-negativen Responder größer als 15 % (bei einem einseitigen Gesamt-Signifikanzniveau von 2,5 %) ist, getestet. Die Typ-I-Fehlerwahrscheinlichkeit wurde mittels einer <i>Lan-DeMets- (1983) O'Brien-Fleming-alpha-spending-Funktion</i> bei einem Signifikanzniveau von 2,5 % kontrolliert. Dieser sekundäre Endpunkt wurde inklusive des zweiseitigen exakten Clopper-Pearson-Konfidenzintervalls bei einem Abdeckungsgrad gemäß der oben aufgeführten <i>Alpha-spending-Funktion</i> ausgewertet.</p> <p>MRD bei Patienten mit Infusion aus US-Fertigungsstätte: Die Analysen wurden durchgeführt, wenn sowohl der primäre Endpunkt als auch die beiden ersten sekundären Hauptendpunkte erreicht wurden (so dass die <i>Family-wise error rate</i> von Typ 1 auf einem einseitigen 2,5%-Level im hierarchischen Testverfahren kontrolliert wurde). Die Nullhypothese, dass der prozentuale Anteil der Patienten mit BOR von CR oder CRi mit MRD-negativem Knochenmark (gemäß der zentralen Auswertung mittels Durchflusszytometrie aller Patienten, die CTL019 der US-Fertigungsstätte erhielten) kleiner oder gleich 15 % ist, wurde getestet gegen die Alternativhypothese, dass der prozentuale Anteil größer als 15 % ist. Ferner gelten dieselben statistischen Überlegungen wie für den zweiten sekundären Hauptendpunkt.</p> <p>Weitere sekundäre und explorative Endpunkte: Die Analyse der weiteren sekundären und explorativen Endpunkte war deskriptiv und verwendet zusammenfassende Statistik (z. B. Mittelwerte, Standardabweichung, 95%-KI). Kumulative Inzidenzfunktionen, Kaplan-Meier-Kurven und Zeit-Ereignis-Mediane wurden für Zeit-Ereignis-Variablen (DOR, RFS, EFS, OS) dargestellt, sofern angemessen.</p> <p>Die folgenden Analysesets wurden für die Auswertung und Angabe der Ergebnisse genutzt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zum „Screened Set“ gehören alle Patienten mit einer unterschriebenen Einwilligungserklärung, die gescreent wurden. • Das „Enrolled Set“ umfasst alle Patienten, die in die Studie eingeschlossen wurden. Das Einschlussdatum war definiert als der Zeitpunkt, an dem der Patient alle Eignungskriterien erfüllt hatte und die Fertigungsstätte das Leukapherese-Produkt des Patienten erhalten und akzeptiert hatte. • Das „Full-Analysis Set“ (FAS) umfasst alle Patienten, die eine Tisagenlecleucel-Infusionen erhalten haben.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Das „Interim-EAS“ umfasst die ersten 50 Patienten, die eine Tisagenlecleucel-Infusion erhalten haben (dies wurde für die erste Zwischenanalyse verwendet). • Das „Safety-Set“ beinhaltet alle Patienten, die eine Tisagenlecleucel-Infusion erhalten haben. • Das „Per-Protocol Set“ besteht aus dem Teil der Patienten des FAS, der keine Abweichungen von den wichtigsten Erfordernissen des Studienprotokolls zeigt. • Das „Pharmacokinetic Analysis Set“ besteht aus dem Teil der Patienten des FAS mit mindestens einer auswertbaren Probe. • Das „Pharmakokinetik Tocilizumab Analysis Set“ besteht aus dem Teil der Patienten des FAS, die mindestens eine Dosis Tocilizumab erhalten haben und für die mindestens eine Probe zur Konzentrationsanalyse vorliegt. <p>Die meisten Analysen erfolgten gemäß Prüfplan. Manche im Prüfplan aufgeführten Analysen wurden jedoch zum Zeitpunkt der Zwischenanalyse aufgrund mangelnder Datenverfügbarkeit nicht durchgeführt oder weil diese zum entsprechenden Zeitpunkt als zu früh erachtet wurden.</p> <p>Scores zum Vorhersagen des CRS wurden in einem separaten Biomarker-Report beschrieben.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Subgruppenanalysen (bei mehr als fünf Patienten pro Subgruppe):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter: <10 Jahre; ≥10 Jahre bis <18 Jahre; ≥ 18 Jahre • Geschlecht: männlich, weiblich • Rasse: kaukasisch, asiatisch, sonstige • Ethnische Zugehörigkeit: hispanisch oder lateinamerikanisch, sonstige • Therapieansprechen bei Studienbeginn: primär refraktär, rezidiert • Vorherige SZT-Therapie: ja, nein • Eignung für SZT-Therapie: ja, nein • Tumorlast im Knochenmark bei Studienbeginn: niedrig (definiert entweder morphologisch oder wenn das MRD-Ergebnis <50 % und nie ≥50 % ist), hoch (definiert entweder morphologisch oder wenn das MRD-Ergebnis ≥50 % ist) • Vorhandensein einer extramedullären Erkrankung bei Baseline: ja, nein • BCR-ABL-Status: positiv, negativ • MLL-Rearrangements: ja, nein • Hypodiploidität: ja, nein • BCR-ABL1-like ALL: ja, nein

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Komplexität der Karyotypen: Nicht miteinander zusammenhängende Veränderungen ≥ 5, < 5. • Down-Syndrom: ja, nein • Zeit seit Einschluss bis Tisagenlecleucel-Infusion: \leqMedian, $>$Median • Anzahl vorheriger Rezidive: 0; 1; 2; ≥ 3 <p>Subgruppenanalysen wurden nur durchgeführt, wenn mindestens fünf Patienten in einer Subgruppe waren. Bei einer zu geringen Patientenzahl wurde das Bilden von Klassen in Erwägung gezogen.</p> <p>Zusätzlich wurden japanische Patienten noch separat deskriptiv analysiert.</p> <p>Subgruppen-Wirksamkeitsanalysen waren im Allgemeinen rein explorativer Natur und dienten dazu, die intrinsische Konsistenz der beobachteten Behandlungseffekte zu untersuchen.</p>
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) Nicht zutreffend, da keine Randomisierung. b) 92 Patienten wurden in die Studie eingeschlossen, davon erhielten 75 Patienten eine oder mehrere Tisagenlecleucel-Infusionen. c) 75 Patienten.
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	17 Patienten erhielten keine Tisagenlecleucel-Infusion; Gründe: Tod [n=7]; Herstellungsprobleme [n=7], UE vor der Infusion [n=3]. 27 Patienten schieden nach der Tisagenlecleucel-Infusion im Verlauf der Studie aus; Gründe: Tod nach Tisagenlecleucel-Infusion [n=11]; mangelnde Wirksamkeit [n=9]; neue Krebstherapie [n=5]; Entscheidung des Patienten/Vormundes [n=2].
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	<ul style="list-style-type: none"> • First-Patient-First-Visit (FPFV): 8. April 2015. • Cut-off-Datum der Zwischenauswertung: 25. April 2017.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie läuft noch. Es werden keine Patienten mehr eingeschlossen.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
a: nach CONSORT 2010.		

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



* Alle Patienten, die eine Infusion Tisagenlecleucel erhalten haben, wurden in die Analyse mit einbezogen

Tabelle 4-76 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie **ENSIGN** (CCTL019B2205J)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Primäres Ziel ist die Beurteilung der Wirksamkeit einer CTL019-Therapie anhand der ORR innerhalb von sechs Monaten nach CTL019-Gabe. Dies umfasst eine CR und eine CRi.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Einarmige, multizentrische Phase-II-Studie zur Beurteilung der Wirksamkeit und der Sicherheit von CTL019 bei Kindern mit rezidivierender und refraktärer (r/r) B-Zell-lymphoblastischer Leukämie und B-Zell-lymphoblastischer Lymphome.</p> <p>Die Studie besteht für alle Patienten aus mehreren aufeinanderfolgenden Phasen: Einer Screening-Phase, einer Vorbehandlung (Zellproduktpräparation und lymphozytendepletierende Chemotherapie), gefolgt von einer Behandlungsphase, einer primären Nachbeobachtung, einer sekundären Nachbeobachtung und einer Nachbeobachtung hinsichtlich des Überlebens. Die Studiengesamtdauer beträgt fünf Jahre.</p> <p>Nach der CTL019-Infusion wurde die Wirksamkeit innerhalb der ersten sechs Monate monatlich beurteilt, danach über bis zu zwei Jahre vierteljährlich, danach bis zu fünf Jahre halbjährlich oder bis ein Rezidiv auftrat.</p> <p>Nach der CTL019-Infusion traten die Patienten in die primäre Nachbeobachtungsphase ein, die gemäß Amendment zwei bis fünf Jahre dauern kann (ein Jahr gemäß initialem Protokoll). Patienten können aus der primären Nachbeobachtungsphase aufgrund mangelnder Wirksamkeit, neuer Krebstherapien, unerwünschten Ereignissen oder Tod ausscheiden. Ist dies vor Monat 60 der Fall, werden die Patienten im Rahmen der sekundären Nachbeobachtung begleitet, um auf Wunsch der Gesundheitsbehörden Daten über bis zu fünf Jahre nach CTL019-Infusion zu sammeln (z. B. zu verzögert auftretenden UE).</p> <p>Patienten, die während einer Remission die primäre Nachbeobachtung verlassen, werden bis zum ersten Rezidiv (falls zutreffend) in der sekundären Nachbeobachtung verfolgt.</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Das Studienprotokoll wurde dreimal geändert.</p> <p>Amendment 1 (kein Patient eingeschlossen): Zusätzliche Informationen zur Sicherheit; Aktualisierungen zur CTL019-Dosis, zum Einschlussverfahren, zu Nachbeobachtungszeiträumen, zum Influenza-Test, zum Toxizitätsmanagement sowie zur Berichterstattung zu SUE und UE.</p> <p>Amendment 2 (33 Patienten eingeschlossen und 27 Patienten behandelt):</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Studienverantwortlichkeit von der UPenn auf Novartis übertragen; Einschluss von Patienten mit rezidierten oder refraktären B-Zell-lymphoblastischen Lymphomen; Spezifizierung der Definition des primären Endpunkt: mindestens 50 Patienten und Bestimmung innerhalb der ersten sechs Monate nach CTL019-Gabe; Erweiterung der Nachbeobachtungsdauer</p> <p>Amendment 3 (35 Patienten eingeschlossen und 29 Patienten mit CTL019 behandelt).</p> <p>Aktualisierungen zur Sicherheit, Dosisbereiche der Zielzellen, Patientenmanagement, Einschlusskriterien basierend auf Erfahrungen aus laufenden Studien und auf Empfehlungen von Behörden, des Steering Committee der Studie und des Data Monitoring Committee.</p>
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden/Patienten	<p>In die Studie sollten pädiatrische Patienten mit B-Zell-ALL und lymphoblastischem Lymphom aufgenommen werden, die primär refraktär, chemorefraktär, rezidiert nach allogener SZT oder anderweitig ungeeignet für eine allogene SZT waren.</p> <p>Geeignete Patienten müssen alle Einschlusskriterien erfüllen.</p> <p>Haupteinschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Rezidierte Patienten: CD19-Tumorexpression im Knochenmark oder im peripheren Blut nach Durchflusszytometrie innerhalb von drei Monaten nach Studieneintritt. ▪ Ausreichende Organfunktionen. ▪ Knochenmark mit ≥ 5 % Lymphoblasten nach morphologischer Beurteilung bei Screening. ▪ Lebenserwartung >12 Wochen. ▪ Karnofsky- Performancestatus (Patienten ab 16 Jahren) oder Lansky-Performancestatus (Patienten jünger als 16 Jahre) ≥ 50 bei Screening. ▪ Unterschriebene Einverständniserklärung. ▪ Waren alle Eignungskriterien erfüllt, musste das Aphaese-Produkt nicht-mobilisierter Zellen in der Fertigungsstätte eingegangen und dort als geeignet akzeptiert worden sein. ▪ Rezidierte oder refraktäre pädiatrische B-Zell-ALL und lymphoblastisches Lymphom ▪ Alter: mindestens drei Jahre zum Screening-Zeitpunkt und höchstens 21 Jahre zum Zeitpunkt der ersten Diagnose. ▪ Leukämiepatienten mit aktiver ZNS-Beteiligung, definiert als CNS-3 nach Befunden in der Rückenmarksflüssigkeit, werden zugelassen; jedoch wird die CLT019-Infusion erst vorgenommen, wenn die ZNS-Erkrankung gemäß Befunden aus der Rückenmarksflüssigkeit auf ZNS-1 oder auf ZNS-2 zurückgegangen ist. <p>Hauptausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Isoliertes extramedulläres Rezidiv.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> ▪ Patienten mit begleitenden genetischen Syndromen, die mit Knochenmarksinsuffizienz assoziiert sind. ▪ Patienten mit Burkitt's Lymphom/Leukämie. ▪ Frühere Krebserkrankung außer In-situ-Karzinome auf der Haut oder der Zervix, die kurativ behandelt wurden und für die kein Hinweis auf eine aktive Erkrankung vorliegt. ▪ Frühere Behandlung mit Gentherapien. ▪ Frühere Behandlung mit einer Anti-CD19-/Anti-CD3-Therapie oder irgendeiner anderen Anti-CD19-Therapie. ▪ Vorliegen einer akuten oder extensiven chronischen <i>Graft-versus-host Disease</i> (GVHD) von Grad 2 bis 4. ▪ Teilnahme des Patienten an einer klinischen Studie mit einem Studienmedikament innerhalb der letzten 30 Tage vor dem Screening. ▪ Schwangere oder stillende Frauen. ▪ Aktive oder latente Hepatitis B oder aktive Hepatitis C (Test innerhalb der acht Screening-Wochen) oder einer anderen unkontrollierten Infektion zum Screening-Zeitpunkt. ▪ Positiver HIV-Test innerhalb der acht Screening-Wochen. ▪ Ausschluss bestimmter Medikamente und Behandlungen (z. B.: Steroide, allogene Zelltherapien, Therapien gegen die <i>Graft-versus-host Disease</i>, Chemotherapien, Prophylaxen gegen eine ZNS-Erkrankung, Strahlentherapie, Anti-T-Zell-Antikörper). ▪ Frauen im gebärfähigen Alter und Männer, sofern sie nicht für die Dauer eines Jahres nach CTL019-Infusion hocheffektive Verhütungsmethoden anwenden.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Leiter der Studie: Stephen Grupp, MD, PhD, The Children's hospital of Philadelphia, 3400 Civic Center Blvd, Philadelphia, PA 19104, USA.</p> <p>Studienzentren:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Children's Hospital of Philadelphia, Philadelphia, PA, USA ▪ Cincinnati Children's Hospital, Cincinnati, OH, USA ▪ University of Wisconsin, Madison, WI, USA ▪ University of Michigan, Ann Arbor, MI, USA ▪ University of Utah, Salt Lake City, UT, USA ▪ University of Minnesota, Minneapolis, MN, USA ▪ Mercy Children's Kansas University, Kansas City, MO, USA ▪ Stanford University, Palo Alto, CA, USA ▪ Duke University Medical Center, Durham, North Carolina, USA
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Die Zioldosis gemäß Protokoll bestand aus einer einzelnen Infusion von $2,0$ bis $5,0 \times 10^6$ CTL019-transduzierten lebensfähigen Zellen pro kg Körpergewicht (für Patienten bis zu 50 kg) und von $1,0$ bis $2,5 \times 10^8$ CTL019-transduzierten lebensfähigen Zellen (für Patienten über 50 kg) mit einer Maximaldosis von $2,5 \times 10^8$ CTL019-transduzierten lebensfähigen T-Zellen (nicht gewichtsangepasst). Auf Grundlage der Erfahrungen mit pädiatrischen ALL-Patienten,</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>die in der Studie CTL019B2101J behandelt worden waren, gab es Bedenken, dass es am unteren Ende des Dosisbereichs mit weniger als 2×10^6 CTL019-Zellen/kg kein Ansprechen geben könnte oder eine komplette Remission mit einem frühen Rezidiv auftreten würde. Mehrere Patienten erhielten eine CTL019-Gesamtdosis von über 5×10^8 Zellen (z. B. 6,8; 7,8 und $9,1 \times 10^8$ CTL019-Zellen insgesamt). Da die Erfahrung mit diesen höheren Dosen sehr eingeschränkt war, wurde eine Grenze von $2,5 \times 10^8$ Zellen als Maximaldosis (beruhend auf einem Gewicht über 50 kg) für diese Studie empfohlen.</p>
6	Zielkriterien	
6a	<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>Primäres Ziel:</p> <p>Primäres Ziel ist die Beurteilung der Wirksamkeit einer CTL019-Therapie anhand der Gesamtansprechrates (ORR) innerhalb von sechs Monaten nach CTL019-Gabe. Dies umfasst eine Komplettremission (CR) und eine Komplettremission mit unvollständiger Erholung der Blutwerte (CRi), bestimmt durch ein unabhängiges Review-Komitee für Patienten mit akuter lymphoblastischer Leukämie.</p> <p>Die ORR bei Patienten mit lymphoblastischem Lymphom sollte separat durch eine Beurteilung des Prüfers vor Ort bewertet werden. Allerdings hat in dieser Studie kein Patient mit einem lymphoblastischen Lymphom zum Zeitpunkt der Zwischenanalyse eine Infusion erhalten.</p> <p>Weitere sekundäre Ziele:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Anteil der Patienten mit CR oder CRi zu Monat 6 ohne SZT zwischen der Infusion und der Beurteilung des Ansprechens zu Monat 6. ▪ Anteil der Patienten mit CR oder CRi mit SZT während der Remission und vor der Beurteilung des Ansprechens zu Monat 6. ▪ Beurteilung der Remissionsdauer (DOR). ▪ CR oder CR mit MRD-negativem Knochenmark sechs Monate nach CTL019-Infusion bzw. an Tag 28. ▪ Rezidivfreies Überleben (Relapse-free survival, RFS). ▪ Ereignisfreies Überleben (Event-free survival, EFS). ▪ Gesamtüberlebens (Overall survival, OS). ▪ Ansprechen an Tag 28 ± 4 Tage. ▪ Einfluss der Tumorlast zur Baseline auf das Ansprechen. ▪ Beurteilung der Sicherheit einer CTL019-Therapie. ▪ Charakterisierung des kinetischen Profils (Spiegel, Persistenz, Trafficking) von CTL019-Zellen im Zielgewebe. ▪ Prävalenz und der Inzidenz einer CTL019-Immunogenität. ▪ Profil löslicher Immunfaktoren, die für das Zytokinreisetzungs-syndrom relevant sein könnten ▪ Beschreibung der Konzentrationen von B- und T-Zellen (peripheres Blut und Knochenmark) vor und nach CTL019-Infusion beim Sicherheits-Monitoring.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Spezifizierung der Definition des primären Endpunkt: mindestens 50 Patienten und Bestimmung innerhalb der ersten sechs Monate nach CTL019-Gabe
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Obwohl die Studie sowohl ALL-Patienten als auch Patienten mit lymphoblastischem Lymphom einschließt, orientierte sich die Fallzahlberechnung hauptsächlich an dem Hypothesentest für ALL-Patienten.</p> <p>In einer früheren Clofarabin-Studie mit Patienten mit rezidivierter oder refraktärer B-Zell-ALL, die zwei oder mehr Behandlungsarme hatte, lag die berichtete ORR bei 20 % (95%-Konfidenzintervall: 10; 34) (Jeha et al. 2006).</p> <p>Somit würde eine ORR von 45 %, die bei einem Signifikanzniveau von 0,025 eine ORR von 20 % ausschließt, eine bedeutende Wirksamkeit in dieser hoch refraktären Population anzeigen.</p> <p>Basierend auf der Nullhypothese der ORR von ≤ 20 % und einer Alternativhypothese der ORR von > 20 % würden 45 ALL-Patienten eine 93-prozentige Power liefern, um mittels eines zweiseitigen Lan-DeMets-Gruppen-Sequential-Designs mit einer O'Brien-Fleming-Type-Grenze bei einem einseitigen Gesamt-Signifikanzniveau von 0,025 eine statistische Signifikanz zu zeigen, falls die zugrundeliegende ORR 45 % beträgt. In diesem Rahmen würde eine ORR von 34 % (17/50) benötigt, um erfolgreich zu sein.</p> <p>Es wurde von einer kleinen Population von Patienten mit lymphoblastischem Lymphom ausgegangen, die nur 10 % der gesamten Population repräsentieren würde. Deshalb wurde angenommen, dass unter 50 behandelten Patienten in der Studie 45 ALL-Patienten sein würden.</p> <p>Die aktuelle Zahl der eingeschlossenen Patienten hängt von der Dropout-Rate vor der Infusion ab. Es stehen nur begrenzt Daten für eine robuste Schätzung der Dropout-Rate vor Infusion zur Verfügung.</p> <p>Unter der Annahme, dass 20 bis 25 % der eingeschlossenen Patienten keine Infusion aufgrund von Problemen bei der CTL019-Herstellung, aufgrund einer Verschlechterung des Patientenzustands etc. erhalten, sollten 63 bis 67 Patienten eingeschlossen werden, um die Behandlung von 50 Patienten zu gewährleisten.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Eine Zwischenanalyse war geplant, wenn alle Patienten, die mit Produkten aus der UPenn-Produktion behandelt worden sind, sechs Monate (beginnend mit Studientag 1, Infusion), absolviert haben oder vor den sechs Monaten ausgeschieden sind.</p> <p>Die Durchführung der Zwischenanalyse bei den ALL-Patienten erfolgt mittels Test der Nullhypothese, dass die ORR geringer oder gleich 20 % ist, gegen die alternative Hypothese, dass die ORR größer als 20 % ist (bei einem adjustierten Signifikanzniveau gemäß α-Spending), um ein einseitiges Signifikanzniveau von 2,5 % zu erhalten.</p> <p>29 Patienten wurden in die Zwischenanalyse eingeschlossen und etwa 45 Patienten werden in die finale Analyse der ALL-Patienten</p>

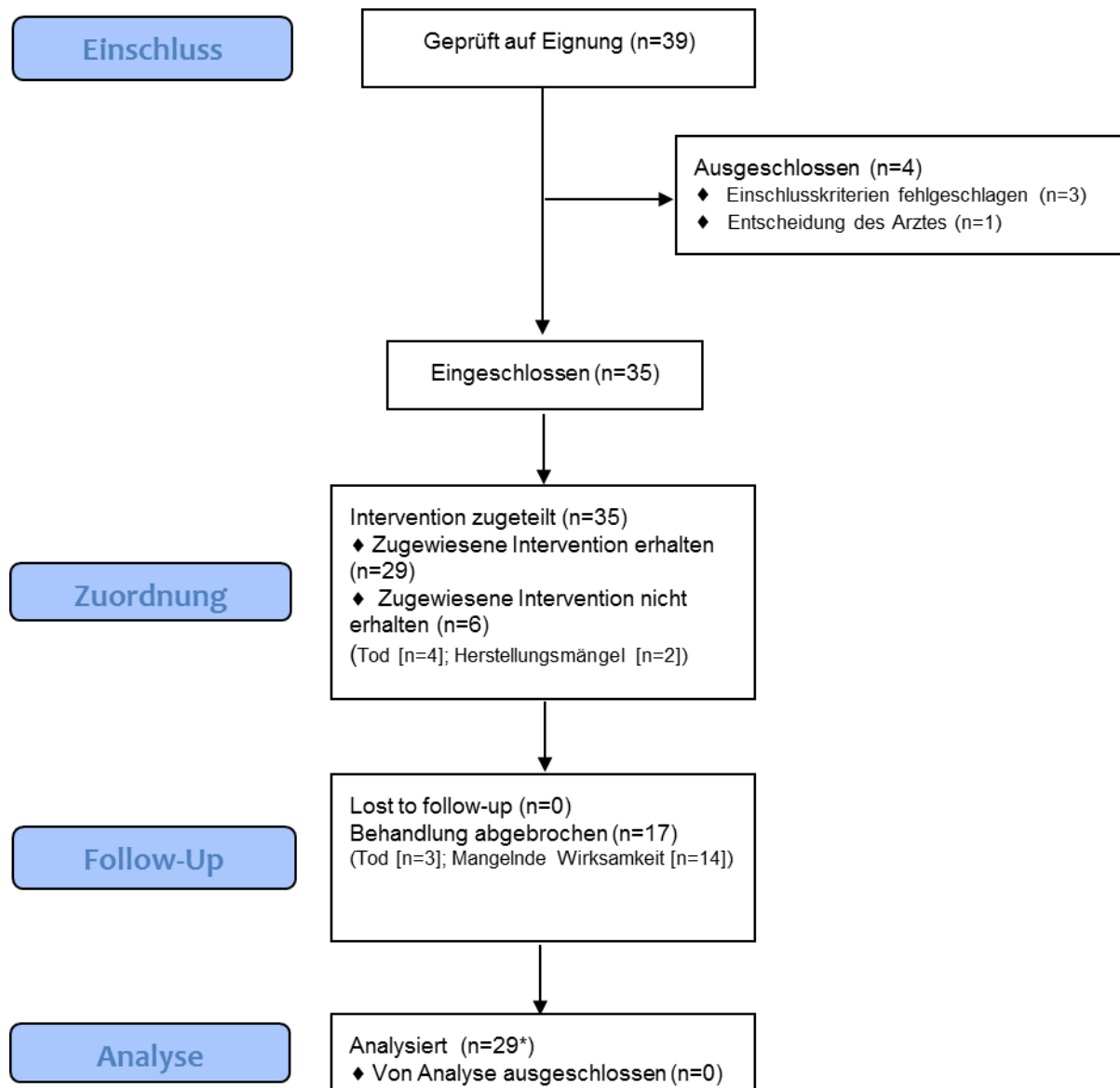
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>eingeschlossen. Die Studie sollte wegen der herausragenden Wirksamkeit nicht abgebrochen werden, unabhängig vom Ergebnis der Zwischenanalyse.</p> <p>Eine α-Spending-Funktion nach Lan-DeMets (wie in <i>East 6.3</i> implementiert) wurde angewandt, um die Wirksamkeitsgrenzen festzulegen. Auf Grundlage der oben beschriebenen Wahl der α-Spending-Funktion und der Durchführung mit 29 Patienten, muss die untere Grenze des zweiseitigen Konfidenzintervalls der ORR von genau 98,95 % für eine statistische Signifikanz größer als 20 % sein. Eine ORR von $13/29 = 45\%$ war nötig, um bei der Zwischenanalyse erfolgreich zu sein. Dem entsprechend muss bei der finalen Analyse das zweiseitige Konfidenz-intervall genau 95,33 % betragen. Eine ORR von $16/45 = 35\%$ ist nötig, um bei der finalen Analyse erfolgreich zu sein.</p> <p>Es wird angenommen, dass UE in dieser Population aufgrund der zugrundeliegenden fortgeschrittenen hämatologischen Malignität häufig auftreten und zu SUE werden können. Deshalb gibt es keine Abbruchregel, die durch das Auftreten einer bestimmten Anzahl an SUE bedingt ist. Allerdings bildet die Überprüfung der SUE die Basis für eine mögliche vorzeitige Beendigung der Studie. Nur unerwartete SUE, die im Zusammenhang mit CTL019-transduzierten Zellen stehen, würden eine Abbruchregel definieren. Die Überprüfung dieser Unerwünschten Ereignisse und jede Entscheidung, den Patienteneinschluss vorzeitig zu beenden, wird vom DSMB (<i>Data Safety Monitoring Board</i>), dem regulatorischen Sponsor, dem finanzierenden Sponsor und dem medizinischen Monitor gefällt und von der Ethikkommission und dem ACC DSMC bewertet.</p> <p>Die Studie kann aufgrund folgender Kriterien vorzeitig beendet werden: Entscheidung der Regierungsbehörden, Änderung der Meinungen der Ethikkommission, des DSMB oder ACC DSMC oder nach der Feststellung, dass es nach Ermessen der Prüfarzte Probleme bei der Herstellung des Zellproduktes oder der Sicherheit gibt. Des Weiteren kann die Rekrutierung durch Entscheidung des regulatorischen Sponsors gestoppt werden, hierzu zählen auch Gründe wie mangelhafte Rekrutierung, Protokollverletzungen oder inadäquate Datenaufzeichnung.</p> <p>Die Studie wird unterbrochen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • während das Prüfprotokoll durch Ethikkommission, Gesundheitsbehörde oder DSMB begutachtet wird, falls ein Patient irgendeines der folgenden Ereignisse innerhalb von drei Wochen nach der CTL-019 Infusion zeigt: <ol style="list-style-type: none"> (1) lebensbedrohliche Toxizität (Grad 4), die der Prüftherapie zugeschrieben wird, (2) Tod, der im Verdacht steht, mit der CTL019-Therapie zusammenzuhängen. <p>Die Studie wird gestoppt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wenn einer der Patienten eine unkontrollierte T-Zell-Proliferation acht Wochen nach der CTL019-Zellprodukt-Infusion entwickelt, die nicht auf die Behandlung anspricht.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Wenn einer der Patienten ein erkennbares replikationskompetentes Lentivirus (Replication competent lentivirus, RCL) während der Studie entwickelt. • Die Studie kann vorzeitig abgebrochen werden, wenn der Prüfer, der regulatorische Sponsor oder Sponsor der Studie, das ACC DSMC, das DSMB, der medizinische Monitor oder ein unabhängiges Review-Board oder regulatorische Behörden entscheiden, dass aus irgendeinem Grund die Patientensicherheit durch die weitere Teilnahme an der Studie gefährdet ist. • Die Studie kann vorzeitig beendet werden, wenn der regulatorische Sponsor entscheidet, die Entwicklung des Prüfpräparates dieser Studie zu beenden.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	Nicht zutreffend, da keine Randomisierung.
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Nicht zutreffend, da keine Randomisierung.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Nicht zutreffend, da keine Randomisierung.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Nicht zutreffend, da keine Randomisierung.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Nicht zutreffend, da keine Randomisierung.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht	Nicht zutreffend, da keine Verblindung.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend, da keine Verblindung.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Geplante primäre Wirksamkeitsanalyse durch den Test, ob die ORR größer als 20 % bei einem einseitigen Signifikanzniveau von 2,5 % ist, das heißt $H_0: p \leq 0,2$ gegen $H_a: p > 0,2$.</p> <p>Planung zweier Analysen:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Finale Analyse, wenn alle Patienten mit Infusionen (UPenn- oder Novartis-Produkte) behandelt wurden und sechs Monate der Nachbeobachtung nach CTL019-Infusion vergangen sind oder vorher abgebrochen wurde. – Zwischenanalyse, wenn alle Patienten, die mit von der UPenn produzierten CTL019-Produkten behandelt wurden, sechs Monate nach Infusion (Tag 1) in der Studie geblieben oder vorher ausgeschieden sind. Die Testgrenzen werden mittels einer <i>α-spending</i>-Funktion nach Lan-DeMets definiert, um die Signifikanzschwelle zum Zeitpunkt der Zwischenanalyse und der finalen Analyse festzulegen. <p>Bei dieser Zwischenanalyse wurde die ORR anhand eines zweiseitigen Clopper-Pearson-Konfidenzintervalls von 98,95 % zusammengefasst. Die Zwischenanalyse lehnte die Nullhypothese (ORR von ≤ 20 %) ab, wenn die untere Grenze des Konfidenzintervalls für die beobachtete ORR größer als 20 % war.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Subgruppenanalysen hinsichtlich des primären Endpunkts, basierend auf dem Baseline-Status des Patienten:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Alter: < 10 Jahre, ≥ 10 Jahre bis < 18 Jahre, ≥ 18 Jahre. ▪ Geschlecht: männlich, weiblich. ▪ Rasse: kaukasisch, asiatisch, sonstige. ▪ Ethnie: hispanisch oder lateinamerikanisch, sonstige. ▪ Response-Status bei Studieneintritt: primär refraktär, chemorefraktär, rezidiert. ▪ Vorherige Stammzellentransplantationstherapie: ja, nein ▪ Eignung für Stammzellentransplantation: geeignet, ungeeignet ▪ Tumorlast des Knochenmarks zu Studienbeginn: niedrig (entweder morphologisch definiert oder das Ergebnis der minimalen Resterkrankung [MRD] ist <50 % und nie ≥ 50 %); hoch (entweder morphologisch definiert oder das Ergebnis der minimalen Resterkrankung ist ≥ 50 %). ▪ Vorhandensein extramedullärer Erkrankung bei Baseline: ja, nein. ▪ Philadelphia-Chromosom/BCR-ABL: positiv, negativ. ▪ Mixed-Lineage-Leukemia- (MLL-) Neuordnung: ja, nein. ▪ Hypodiploidität: ja, nein.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> ▪ BCR-ABL1-like ALL: ja, nein ▪ Komplexität der Karyotypen (≥ 5 nicht miteinander zusammenhängende Veränderungen): ja, nein. <p>Die Subgruppenanalysen des primären Endpunkts (ORR) erfolgen auf Basis des FAS, wobei die Punktschätzer der Subgruppe zusammen mit dem exakten 95%-Konfidenzintervall gezeigt werden.</p>
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<p>a) Nicht zutreffend, da keine Randomisierung.</p> <p>b) 35 Patienten wurden in die Studie eingeschlossen, davon haben 29 Patienten bereits die geplanten Infusionen erhalten; mindestens 50 Patienten (Patienten mit akuter lymphoblastischer Leukämie und lymphoblastischem Lymphom) sollten insgesamt mit den Infusionen behandelt werden.</p> <p>c) In der Analyse des primären Zielkriteriums dieser Zwischenanalyse wurden 29 Patienten berücksichtigt.</p> <p>Die finale Primäranalyse umfasst mindestens 50 Patienten (Patienten mit akuter lymphoblastischer Leukämie und lymphoblastischem Lymphom).</p>
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p>Sechs Patienten erhielten keine Infusion: Tod [n=4]; Herstellungsprobleme [n=2].</p> <p>17 Patienten schieden nach der Infusion im Verlauf der Studie aus: Tod [n=3]; mangelnde Wirksamkeit [n=14].</p>
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	<p>First-Patient-First-Visit (FPFV): 14. August 2014</p> <p>Cut-off-Datum der Zwischenauswertung: 1. Februar 2016</p>
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie läuft noch. Es handelt sich um einen Zwischenbericht.
a: nach CONSORT 2010.		

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



* Alle Patienten, die eine Infusion erhalten haben wurden in die Analyse mit einbezogen

Tabelle 4-77 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie **PEDICAR** (CCTL019B2101J)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Primäres Ziel ist die Bestimmung der Sicherheit und Durchführbarkeit der Verabreichung von chimärischen Antigen-Rezeptor-T-Zellen, die mit dem Anti-CD19-Lentiviral-Vektor (auch CTL019 genannt) transduziert wurden, und zwar bei Patienten, die entweder noch keine vorherige allogene Stammzelltransplantation (SZT) oder 0% verbleibendes Donor-Engraftment hatten oder ein Rezidiv nach vorheriger allogener SZT haben (unabhängig vom Grad des residualen Donor Engraftments).
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Einarmlige Open-Label-Studie der Phasen I/IIa.</p> <p>Die Studie besteht aus einer Screening-Phase, gefolgt von einer Behandlungsphase, bestehend aus Apherese, aus zytoreduktiver Chemotherapie und Infusion von Tisagenlecleucel sowie aus einer Follow-up-Phase. Patienten wurden in drei Kohorten stratifiziert: „Non-Allo“ (Patienten haben zuvor keine allogene Stammzelltherapie (SZT) erhalten oder haben 0 % verbleibendes Donor-Engraftment), „Allo“ (Patienten haben ein Rezidiv nach vorheriger SZT, unabhängig vom Grad des residualen Donor Engraftments) und CNS3.</p> <p>Die Sicherheit, das Engraftment und die Persistenz von Tisagenlecleucel-Zellen wurden nach der Tisagenlecleucel-Infusion in regelmäßigen Abständen bis Woche 4 überprüft und dann im Monatsrhythmus von Monat 2 bis Monat 6. Nach der intensiveren Nachverfolgung während der ersten sechs Monate nach der Infusion wurden die Patienten im Folgenden quartalsweise über zwei Jahre hinsichtlich Sicherheit und Wirksamkeit nachverfolgt. Nachdem die Patienten die Studie abgeschlossen bzw. vorzeitig beendet hatten, wurden sie gefragt, ob sie an einer separaten 15 Jahre dauernden Nachverfolgungsstudie teilnehmen würden. Eine solche wird von der FDA für Gentherapiestudien gefordert.</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Amendments 1 bis 15:</p> <p>Kleinere Änderungen zur Harmonisierung mit anderen Studien an der Upenn; Änderung der Fallzahl; Änderung der Ausschlusskriterien (Steroidgebrauch); Änderung des Einschlussalters auf 24 Jahre; Änderungen zur Dosisadministration; Einschluss von Patienten in dritter Remission; Änderungen am CRS-Behandlungsalgorithmus; Einschluss von Patienten mit CNS3-Manifestation; Änderung des Sponsor; Konsolidierung des Ausschlusskriteriums bezüglich GVHD.</p>
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Haupteinschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Relevante Erkrankung: CD19+-Leukämie oder Lymphom. • Alter: 1 bis 24 Jahre; Patienten im Alter von 22 bis 24 Jahren wurden nur eingeschlossen, wenn sie im Children's Hospital of Philadelphia (CHOP) oder in einer anderen pädiatrischen Einrichtung bzw. bei einem pädiatrischen Onkologen zum Zeitpunkt des Einschlusses behandelt wurden.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Erwarteter Überlebenszeitraum von >12 Wochen. • Patienten mit CNS3-Erkrankung waren geeignet, wenn die ZNS-Erkrankung auf die Therapie anspricht. <p>Hauptausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Schwangere oder stillende Frauen. Nicht bekannt ist, wie sicher die Therapie der Patientin für ungeborene Kinder ist. Weibliche gebärfähige Studienteilnehmerinnen müssen einen negativen Serum- oder Urintest 48 Stunden vor Einschluss nachweisen. • Unkontrollierte aktive Infektion. • Aktive Hepatitis-B- oder Hepatitis-C-Infektion. • CNS3-Erkrankung, die unter Therapie progressiv ist, oder mit parenchymalen Läsionen im ZNS, die möglicherweise das Risiko einer ZNS-Toxizität erhöhen.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Studienorganisation: University of Pennsylvania / Novartis.</p> <p>Studienzentrum: The Children's Hospital of Philadelphia, Perelman Center for Advanced Medicine, University of Pennsylvania.</p>
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Die Prüfmedikation ist Tisagenlecleucel, ein autologes zelluläres Immuntherapeutikum, das aus CD3+-T-Zellen (wurden dem Patienten entnommen) besteht, die <i>ex vivo</i> eine T-Zell-Aktivierung, Genmodifikation, Expansion und Formulierung in ein infusionsfähiges Kryo-Medium durchlaufen haben. Eine Gesamtdosis von $\sim 1,5 \times 10^7$ bis 5×10^9 ($\sim 0,3 \times 10^6$ bis $1,0 \times 10^8$/kg) T-Zellen wird infundiert.</p> <p>Dauer der Behandlung: Tisagenlecleucel wird durch langsame Infusion mit mäßigem Druck verabreicht. Die angestrebte Infusionszeit sollte zehn bis 15 Minuten betragen und bei kleineren Kindern und kleineren Volumina angemessen angepasst werden.</p> <p>Die Verabreichung erfolgte gemäß dem folgenden Schema:</p> <p>Tag 0: 10 % der Gesamtdosis.</p> <p>Tag 1: 30 % der Gesamtdosis, falls der Patient nach der ersten Dosis stabil war (keine signifikante Toxizität wie Fieber durch die erste 10%-Dosis). Wenn der Patient transientes Fieber entwickelte und im Folgenden fieberfrei und klinisch stabil war, wurde die Dosis zwischen Tag 1 und Tag 4 verabreicht. Falls die Dosis nicht an den Tagen 1 bis 4 verabreicht wurde, konnte diese an Tag 14 oder später verabreicht werden.</p> <p>Patienten mit</p> <ul style="list-style-type: none"> • nachgewiesener kurzer B-Zell-Aplasie mit folgender B-Zell-Erhholung (Hinweis auf schnelle CAR Clearance) ODER • Fieber und anderen reversiblen Toxizitäten ohne Nachweis einer CAR-Expansion /großen granulären Lymphozyten oder Ansprechen ODER • keiner Remission oder einem partiellen vorübergehenden Ansprechen auf die initiale Infusion <p>konnten innerhalb von 14 Tagen im Anschluss an die vorherige Infusion (inklusive der ersten Infusion) Dosen von bis zu 60 % der Gesamtdosis erhalten.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Primäre Ziele:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Sicherheit und Machbarkeit der Verabreichung von mit anti-CD19-lentiviralen Vektoren transduzierten chimären Antigen-Rezeptor-T-Zellen (werden als Tisagenlecleucel-Zellen bezeichnet) bei Patienten, die entweder keine vorherige allogene Stammzelltransplantation (SZT) hatten oder 0 % verbleibendes Donor Engraftment („Non-Allo-Kohorte“) oder ein Rezidiv nach vorheriger allogener SZT erlitten haben, unabhängig vom Grad des residuales Donor Engraftment („Allo-Kohorte“). 2. Bestimmung der Dauer des In-vivo-Überlebens von Tisagenlecleucel-Zellen. RT-PCR-Analyse des Gesamtbluts zum Nachweis und zur Quantifizierung des Überlebens von Tisagenlecleucel-TCRζ:4-BB- und -TCRζ -Zellen über den Zeitverlauf. <p>Sekundäre Ziele:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Für Patienten mit nachweisbarer Erkrankung: Messung des Tumoransprechens in Folge der Tisagenlecleucel-Infusion. • Bestimmung der zellulären oder humoralen Immunität gegen murines Anti-CD19 und Bewertung der Korrelation mit dem Verlust des nachweisbaren Tisagenlecleucels (Verlust des Engraftments). • Bestimmung der Sicherheit und Wirksamkeit in einer Testkohorte von Patienten mit CNS3-Erkrankung. • Bestimmung, ob das 4-1BB-Transgen dem TCRζ alleine überlegen ist • Für Patienten mit lagernden oder zugänglichen Tumorzellen (wie für Patienten mit aktiver ALL): Bestimmung der Tumorzell-Abtötung <i>in vitro</i> durch Tisagenlecleucel. • Bestimmung der relativen Subpopulationen von Tisagenlecleucel (zentrale Gedächtniszellen, Effektor-Gedächtniszellen und regulatorische T-Zellen).
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine Änderung der relevanten Zielkriterien, abgesehen von der Fallzahlerhöhung
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Es handelt sich um eine explorative Studie ohne formale Fallzahlberechnung. Die Fallzahl beträgt 86 Patienten bei einer angenommenen Drop-out-Rate von 20 %.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Dem aktuellen Bericht (27. September 2017; Cut-off-Datum: 30. Januar 2017) geht ein weiterer Zwischenbericht voraus (23. Dezember 2016; Cut-off-Datum: 30. November 2015).

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Der aktuelle Bericht beschreibt die Langzeitergebnisse zur Sicherheit und Wirksamkeit der Therapie sowie zur Pharmakokinetik bei 62 Kindern bzw. jungen Erwachsenen, die bis zum 30. Januar 2017 mit Tisagenlecleucel behandelt wurden. Zudem werden die Daten der Immunogenitäts-Analyse der vorhandenen Proben gezeigt.</p> <p>Es wird angenommen, dass Unerwünschte Ereignisse in dieser Population aufgrund der zugrundeliegenden fortgeschrittenen hämatologischen Malignität häufig auftreten. Deshalb gibt es keine Abbruchregel, die durch das Auftreten einer bestimmten Anzahl an SUE bedingt ist. Allerdings bildet die Überprüfung der SUE die Basis für eine mögliche vorzeitige Beendigung der Studie. Nur unerwartete SUE, die im Zusammenhang mit CART-19-Zellen stehen, würden eine Abbruchregel definieren. Die Überprüfung dieser Unerwünschten Ereignisse und jegliche Entscheidung, den Patienteneinschluss vorzeitig zu beenden, wird vom DSMB (<i>Data Safety Monitoring Board</i>) gefällt und von der Ethikkommission bewertet.</p> <p>Beendigung der Studie</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Studie wird gestoppt, wenn einer der Patienten eine unkontrollierte T-Zell-Proliferation entwickelt, die nicht auf die Behandlung anspricht. • Ein vorzeitiger Studienabbruch kann stattfinden, wenn der Prüfer, der Sponsor der Studie, das DSMB, das DSMC oder die Ethikkommission oder Gesundheitsbehörde aus irgendeinem Grund die Patientensicherheit durch die weitere Teilnahme an der Studie gefährdet sehen. • Ein vorzeitiger Studienabbruch kann stattfinden, wenn der Sponsor der Studie entscheidet, die Entwicklung der Intervention dieser Studie zu beenden.

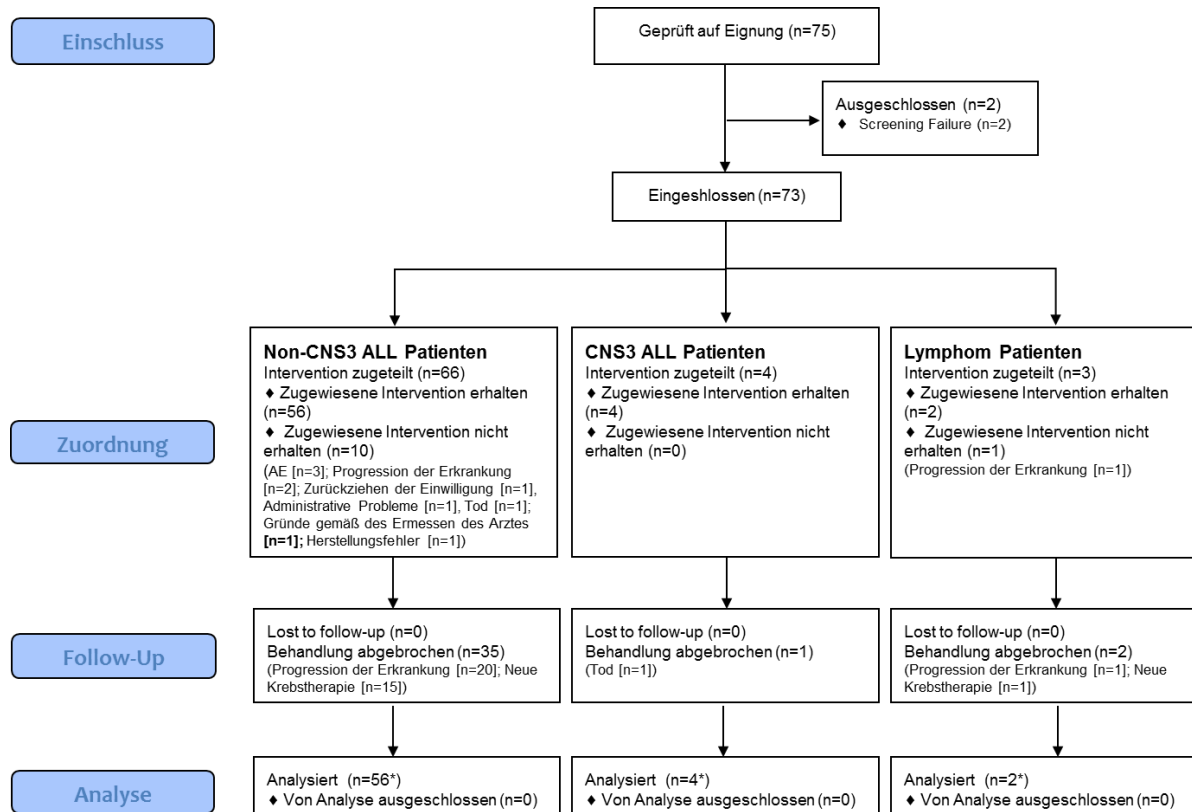
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Die Studie wird ausgesetzt, wenn drei oder mehr Patienten gemäß CTC (<i>Common Toxicity Criteria</i>) eine Toxizität \geq Grad 3 zeigen, die nicht handhabbar ist, unerwartet auftritt oder nicht mit der Chemotherapie in Zusammenhang steht und der Prüftherapie zugeordnet werden kann. Abhängig von der Art der Toxizität kann der Prüfplan geändert werden, um die CART-19-Zellinfusionsdosen zu senken, oder andere Modifikationen durchgeführt werden, um die beobachtete Toxizität zu mindern. Die dosislimitierende Toxizität (DLT) ist definiert als eine gemäß CTC bestimmte Toxizität von \geq Grad 3, die nicht handhabbar ist, unerwartet auftritt oder nicht mit der Chemotherapie in Zusammenhang steht. Wenn eine DLT bei den ersten sechs Patienten auftritt, wird die Studie aufgrund folgender Kriterien fortgeführt oder beendet: <ul style="list-style-type: none"> (1) Die Studie wird fortgeführt, wenn <2 der ersten drei Patienten eine DLT zeigen; die Studie wird gestoppt, wenn zwei oder mehr der ersten drei Patienten eine DLT zeigen. Basierend auf dieser Regel liegt das 95%-Konfidenzintervall zwischen 0,8 % und 91 %, wenn einer von drei Patienten eine DLT zeigt. Die Wahrscheinlichkeit, dass einer von drei Patienten eine DLT zeigt, ist <33 %, wenn die echte DLT-Rate >33 % ist. (2) Die Studie wird fortgeführt, wenn <3 der ersten sechs Patienten eine DLT zeigen; die Studie wird gestoppt, wenn drei oder mehr der ersten sechs Patienten eine DLT zeigen. Basierend auf dieser Regel liegt das 95%-Konfidenzintervall der echten Toxizitätsrate zwischen 4 % und 78 %, wenn zwei von sechs Patienten eine DLT zeigen. Die Wahrscheinlichkeit, dass zwei von sechs Patienten eine DLT zeigen ist <33 %, wenn die echte DLT-Rate >33 % ist. Sofern in die Studie nach den ersten sechs Patienten weitere Patienten eingeschlossen werden (das heißt, eine DLT wurde bei weniger als drei von sechs Patienten beobachtet), dann wird die Studie erst gestoppt, wenn insgesamt drei Patienten eine DLT zeigen. <p>Die Studie wird unterbrochen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • während das Prüfprotokoll durch die Ethikkommission, die Gesundheitsbehörde oder das DSMB begutachtet wird, falls ein Patient irgendeines der folgenden Ereignisse innerhalb von zwei Wochen nach der CART-19-Infusion zeigt: <ul style="list-style-type: none"> ○ Atemstillstand, der eine künstliche Beatmung erfordert. ○ irgendein UE (außer geplante chirurgische Eingriffe), das die Einweisung auf eine Intensivstation erfordert. ○ lebensbedrohliche Toxizität, die der Prüftherapie zugeschrieben wird. ○ Tod.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Nicht zutreffend, da keine Randomisierung.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Nicht zutreffend, da keine Randomisierung.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Nicht zutreffend, da keine Randomisierung.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Nicht zutreffend, da keine Randomisierung.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Nicht zutreffend, da keine Verblindung.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend, da keine Verblindung.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Alle Sicherheitsdaten wurden beginnend mit der initialen Tisagenlecleucel-Infusion zusammengefasst, unabhängig davon, ob der Patient im Anschluss weitere Tisagenlecleucel-Infusionen erhalten hat oder nicht.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Die Wirksamkeitsdaten von der initialen Tisagenlecleucel-Infusion bis zum ersten dokumentierten Rezidiv bzw. bis zum Ende des Follow-ups (je nachdem was früher eintrat) wurden zusammengefasst. Stammzelltransplantationen wurden im Zuge der Hauptanalysen für alle Zeit-Ereignis-Endpunkte zensiert.</p> <p>Generell wurden die „Allo-Kohorte“ und die „Non-allo-Kohorte“ der refraktären ALL-Patienten bzw. der ALL-Patienten mit Rezidiv für die Hauptanalysen kombiniert. Die CNS3-Kohorte (n=4) und Lymphom-Patienten (n=2) wurden separat analysiert.</p> <p>Eine vollständige Evaluation des Ansprechens, inklusive der Bewertung des peripheren Bluts, des Knochenmarks, einer körperlichen Untersuchung mit neurologischer Untersuchung sowie eine Untersuchung der zerebrospinalen Flüssigkeit (CSF) mittels Lumbalpunktion, wurde benötigt, wenn zum ersten Mal eine komplette Remission (CR) oder komplette Remission mit unvollständiger Erholung der Blutwerte (CRi) erreicht wurden. Nach dem initialen Erreichen von CR/CRi wurde angenommen, dass die Patienten weiterhin den Status CR/CRi hatten, solange sie keinen klinischen Nachweis einer extramedullären Erkrankung (festgestellt durch eine körperliche Untersuchung und CNS-Symptom-Bewertung) bzw. <1 % zirkulierende Blastzellen im peripheren Blut zeigten.</p> <p>Die Bewertung der Sicherheit basierte hauptsächlich auf der Häufigkeit von Unerwünschten Ereignissen (UE) und auf der Anzahl an Laborwerten, die aus den vorher definierten Normwertbereichen fielen.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Die CNS3-Kohorte (n=4) und Lymphom-Patienten (n=2) wurden separat analysiert.</p> <p>Weitere Subgruppen-Analysen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter: <10 Jahre; ≥10 Jahre bis <18 Jahre; ≥18 Jahre. • Geschlecht: männlich, weiblich. • Rasse: kaukasisch, asiatisch, sonstige. • Ethnische Zugehörigkeit: hispanisch oder lateinamerikanisch, sonstige. • Therapieansprechen bei Studienbeginn: primär refraktär, rezidiviert. • Vorherige SZT Therapie: ja, nein. • Tumorlast im Knochenmark vor Infusion: niedrig, hoch. • Menge morphologischer Blast-Zellen vor Infusion: <5%; ≥5%. • Vorhandensein einer extramedullären Erkrankung: ja, nein. • Verwendung von Tocilizumab: ja, nein.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) Nicht zutreffend, da keine Randomisierung. b) 73 Patienten wurden in die Studie eingeschlossen und 62 Patienten (56 Non-CNS3-ALL-Patienten, vier CNS3-ALL-Patienten, zwei Lymphom-Patienten) davon erhielten eine oder mehrere Tisagenlecleucel-Infusionen. c) In der Analyse des primären Zielkriteriums wurden 56 Patienten (Non-CNS3-ALL-Patienten) berücksichtigt.
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Nicht zutreffend, da keine Randomisierung. Zehn Patienten der Non-CNS3-ALL-Population erhielten keine Tisagenlecleucel-Infusion; Gründe: UE [n=3]; Progression der Erkrankung [n=2]; Zurückziehen der Einwilligung [n=1]; administrative Probleme [n=1], Tod [n=1]; nach Ermessen des Arztes [n=1]; Herstellungsfehler [n=1]. 35 Patienten der Non-CNS3-ALL-Population, die Tisagenlecleucel-Infusionen erhalten haben, sind aus der Studie ausgeschieden; Gründe: Progression der Erkrankung [n=20]; neue Krebstherapie [n=15]. Ein Patient der CNS3-ALL-Population, der eine Tisagenlecleucel-Infusion erhalten hatte, schied aus der Studie aus; Grund: Tod [n=1]. Ein Patient der Lymphom-Population erhielt keine Tisagenlecleucel-Infusion. Grund: Progression der Erkrankung [n=1]. Zwei Patienten der Lymphom-Population, die die Tisagenlecleucel-Infusionen erhalten haben, sind aus der Studie ausgeschieden. Gründe: Progression der Erkrankung [n=1]; neue Krebstherapie [n=1].
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	<ul style="list-style-type: none"> • First-Patient-First-Visit (FPFV): 15. März 2012. • Cut-off-Datum der Zwischenauswertung: 30. Januar 2017.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie läuft noch. Es handelt sich um einen Zwischenbericht.
a: nach CONSORT 2010.		

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



* Alle Patienten, die eine Infusion Tisagenlecleucel erhalten haben, wurden in die Analyse mit einbezogen

Tabelle 4-78 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Von Stackelberg et al. 2016

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Diese Phase-I- und -II-Studie untersuchte die Pharmakokinetik, empfohlene Dosierung, Wirksamkeit und Sicherheit von Blinatumomab bei Kindern und Jugendlichen mit rezidivierender oder refraktärer (r/r) B-Vorläufer-ALL (akute lymphatische Leukämie) (r/r BCP-ALL).
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Es handelt sich um eine nicht verblindete, einarmige, internationale, multizentrische Studie, die einen Phase-I- und einen Phase-II-Teil umfasst. Im Phase-I-Teil der Studie wurden verschiedene Dosen Blinatumomab nach den Empfehlungen des unabhängigen Data Safety Monitoring Board (DSMB) zur optimalen Dosisfindung an 49 Patienten in vier Kohorten getestet. Anschließend wurden 26 der 49 Patienten in drei Altersgruppen in einer erweiterten pharmakokinetischen Untersuchung des Phase-I-Teils zur Einschätzung der empfohlenen Dosis behandelt.</p> <p>Auf Basis der Ergebnisse des ersten Teils bestätigte das DSMB die Dosis von 5/15 µg/m²/Tag als empfohlene Dosis für den Phase-II-Teil der Studie.</p> <p>Im zweiten Teil der Studie wurden 44 Patienten in drei Altersgruppen mit der empfohlenen Dosis in sechswöchigen Zyklen behandelt. Die Patienten erhielten Blinatumomab als vierwöchige kontinuierliche intravenöse Infusion, gefolgt von einem zweiwöchigen behandlungsfreien Intervall. Zur schrittweisen Dosierung wurde die niedrigere Dosis für die erste Woche des ersten Zyklus verabreicht, gefolgt von der höheren Dosis für die restlichen drei Wochen und die folgenden Zyklen. Alle Infusionen wurden im Krankenhaus verabreicht, in der Woche 1 des Zyklus 1 und in den ersten zwei Tagen des Zyklus 2 und in einer ambulanten Einstellung danach. Patienten mit kompletter Remission (CR) innerhalb der ersten beiden Zyklen können bis zu drei weitere Zyklen erhalten.</p> <p>In Phase I wurden 49 Patienten eingeschlossen, davon 23 Patienten in der Dosis-Eskalationsphase und 26 Patienten in der Pharmakokinetik-Expansionsphase.</p> <p>In Phase II waren es 44 Patienten.</p> <p>Die Eltern bzw. ein Vormund gaben für die Kinder eine schriftliche Einwilligungserklärung zur Studienteilnahme ab.</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Keine Angaben
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Die Studienteilnehmer waren für die die Behandlung qualifiziert, wenn sie folgende Einschlusskriterien erfüllten:

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • : <18 Jahre alt (2–17 Jahre für die Dosisescalation in Phase I), • Vorliegen einer BCP-ALL mit > 25 % Blasten im Knochenmark. • Die Erkrankung musste darüber hinaus primär refraktär sein, sich im erstem Rezidiv nach vollständiger Salvage-Induktionstherapie, im zweiten oder späteren Rezidiv oder in jeglichem Rezidiv nach alloSZT befinden. • Karnofsky-Performance-Status (KPS) oder Lansky-Performance-Status (LPS, Alter <16 Jahre) ≥ 50 %. • Angemessene Organfunktion, definiert als: <ul style="list-style-type: none"> ○ Kreatinin-Clearance ≥ 70 ml/min pro 1,73 m² oder ein normale Serumkreatinin-Spiegel nach Alter und Geschlecht vor Tag 1, entsprechend alters- und geschlechtsgerechter maximaler Kreatinin-Grenzwerte. ○ Serum-Bilirubin $\leq 1,5$-fache des altersgerechten oberen Normwerts (Upper limit of normal; ULN) bei Auswertung des Gesamt-Bilirubins; oder direktes Bilirubin $\leq 1,5$ mg/dl vor Tag 1 der Studie. ○ Alanin-Aminotransferase (ALT, SGPT) ≤ 135 I.E./l bei mindestens einer Bestimmung während des Screenings. • Der Patient oder sein gesetzlicher Vertreter hat die Einwilligungserklärung unterzeichnet. <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jede aktive akute Graft-versus-Host-Erkrankung (GvHD). • Einnahme von immunsuppressiven Therapien zur Behandlung oder Vorbeugung einer GvHD innerhalb von zwei Wochen vor Beginn der Blinatumomab-Therapie. • Aktive ALL im ZNS (bestätigt durch Analyse der Zerebrospinalflüssigkeit (Cerebrospinal fluid, CSF) oder in den Testikeln (ohne klinisches Zeichen). • Anamnestisch bekannte oder bestehende klinisch relevante Erkrankung des Zentralnervensystems (ZNS), wie Epilepsie, Krampfanfall in der Kindheit oder im Erwachsenenalter, Parese, Aphasie, Schlaganfall, schwere Hirnverletzungen, Demenz, Parkinson-Krankheit, Kleinhirnerkrankung, organisches Psychosyndrom oder Psychose. Ausnahme: eine anamnestisch bekannte Leukämie mit ZNS-Befall und intrathekaler Therapie. • Jegliche HSZT innerhalb von drei Monaten vor Beginn der Blinatumomab-Therapie. • Chemotherapie gegen Krebs innerhalb von zwei Wochen vor Beginn der laut Protokoll vorgegebenen Therapie. • Chemotherapeutische Nebenwirkungen, die sich nicht bis zu Grad ≤ 2 zurückgebildet haben. • Strahlentherapie innerhalb von zwei Wochen vor Beginn der laut Protokoll vorgegebenen Therapie.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Immuntherapie (z. B. Rituximab, Alemtuzumab) innerhalb von vier Wochen vor Beginn der laut Protokoll vorgegebenen Therapie. • Andere experimentelle Behandlungen bis zu vier Wochen vor Studieneintritt. • Vorhergehende Behandlung mit Blinatumomab. • Bekannte Überempfindlichkeit gegen Immunglobuline oder einen anderen Bestandteil der Studienmedikation. • Vorliegen einer HAMA-Überempfindlichkeit (bei Patienten mit vorherigem Kontakt zu murinen Antikörpern oder Proteinen). • Aktive bösartige Erkrankung außer ALL. • Bekannte Infektion mit dem Humanen Immundefizienz-Virus (HIV) oder eine chronische Infektion mit dem Hepatitis-B-Virus (HBs-Antigen positiv) oder dem Hepatitis-C-Virus (anti-HCV positiv). • Symptome oder klinische oder sonographische/radiologische Anzeichen, die auf eine akute oder unkontrollierte chronische Infektion, eine andere gleichzeitig vorliegende Erkrankung oder medizinische Kondition hinweisen, die sich während der Behandlung mit der Studienmedikation verschlechtert oder eine Verletzung des Studienprotokolls darstellt. • Schwangere oder stillende Frauen. • Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht bereit sind, eine hocheffektive Verhütungsmethode während der Blinatumomab-Therapie und über 24 Stunden nach der letzten Dosis anzuwenden. • Insassen von Justizvollzugsanstalten.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Studie wurde an der Charité Berlin, Campus Virchow-Klinikum, Otto-Heubner-Centrum (OHC) für Kinder- und Jugendmedizin, und an 29 weiteren Standorten weltweit durchgeführt. Dabei wurde die Studie durch die Amgen Research GmbH (München) als Sponsor unterstützt. Die Studie wurde an 26 europäischen und US-amerikanischen Zentren durchgeführt
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Zwischen dem 30. Januar 2012 und dem 3. Juni 2014 wurden 49 Patienten in der Phase I und 44 Patienten in der Phase II behandelt.</p> <p><u>Phase I</u> In Phase I der Studie wurde Blinatumomab getestet in den Dosierungen 5; 15 und 30 µg/m²/Tag sowie in einer schrittweisen alternierenden Dosierung von 15/30 mg/m²/Tag (15 µg/m²/Tag in den ersten sieben Tagen und 30 mg/m²/d danach).</p> <p>Nachdem die empfohlene Dosierung von 5/15 µg/m²/Tag festgelegt war, wurden weitere 26 Patienten mit dieser empfohlenen Dosierung (schrittweise 5/15 mg/m²/Tag) mit dieser Dosis behandelt, um pharmakokinetische und sicherheitsrelevante Aspekte in drei Altersgruppen (<2 Jahre; 2–</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>6 Jahre und 7–17 Jahre) zu untersuchen. Erst danach wurde mit Phase II der Studie begonnen.</p> <p><u>Phase II</u></p> <p>In Phase II der Studie erhielten 44 Patienten Blinatumomab die empfohlene Dosierung aus Phase I von 5/15 µg/m²/Tag als kontinuierliche, intravenöse Injektion über vier Wochen, gefolgt von einem zweiwöchigen behandlungsfreien Intervall.</p> <p>Die geringere Dosierung wurde dabei in der ersten Woche des ersten Zyklus verabreicht, die höhere Dosierung dann in den verbleibenden drei Wochen des ersten Zyklus und in allen folgenden Behandlungszyklen (wie bei jeglicher alternierenden Dosierung).</p> <p>Die Infusion wurde in der ersten Woche des ersten Behandlungszyklus sowie in den ersten beiden Tagen des zweiten Zyklus und danach ambulant im Krankenhaus verabreicht.</p> <p>Patienten, die in den ersten beiden Behandlungszyklen eine Komplettremission (CR) erreichten, konnten bis zu drei weitere Zyklen erhalten oder aus der Behandlung genommen werden, um nach Ermessen des Prüfarztes eine Konsolidierungs-Chemotherapie oder eine HSZT zu erhalten.</p> <p>Um ein Zytokinfreisetzungssyndrom (CRS) zu verhindern, wurde die Gabe von Dexamethason oder Hydroxyurea über vier Tage empfohlen. Notwendig war dies, wenn die Anzahl der Knochenmarksblasten zu Studienbeginn von ≥50 % betrug. Die Patienten erhielten prophylaktisch 10 mg/m²Dexamethason im Zeitraum von sechs bis zwölf Stunden vor der Infusion und 5 mg/m² in den 30 Minuten zu Beginn der Infusion. Weiterhin wurde eine ZNS-Prohylaxe nach Vorgaben der durchführenden Institution bzw. nach nationalen Standards und altersgerechten Dosierungen verabreicht, und diese an Tag 15 des ersten Zyklus sowie am Tag 29 . bei der Knochenmarksuntersuchung verabreicht. Neurologische Auffälligkeiten wurden mit Dexamethason mit einer Dosierung von 0,2 bis 0,4 mg/kg/Tag (maximal 24 mg/Tag) an bis zu drei Tagen behandelt.</p> <p>Patienten wurden von der Behandlung ausgeschlossen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • sobald Nebenwirkungen auftraten, die den Kriterien einer dosislimitierenden Toxizität (DLT) entsprachen, unabhängig vom Zeitpunkt des Auftretens. • ein neurologisches Ereignis festgestellt wurde, das länger als eine Woche behandelt werden musste, um sich auf Grad ≤ 1 zurückzubilden. • bei Progression der Erkrankung oder hämatologischem/extramedullärem Rezidiv. • bei Unterbrechung/Verzögerung der Behandlung >2 Wochen. • bei mehr als zwei Unterbrechungen der Behandlung aufgrund von Nebenwirkungen innerhalb eines Zyklus. <p>Bei allen anderen Nebenwirkungen, die auf die Behandlung mit Blinatumomab zurückzuführen waren und die nicht einer DLT entsprachen, jedoch die Unterbrechung der Blinatumomab-Infusion bedurften, konnte die Behandlung mit einer um ein</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Level geringeren Dosis fortgeführt werden, sobald die Nebenwirkung auf Grad ≤ 1 zurückging.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p><u>Phase I:</u> Der primäre Endpunkt der Phase I war die maximal tolerierbare Dosis, definiert als die maximale Dosierung, bei der bei einem von sechs Patienten eine DLT auftrat. Sekundäre Endpunkte waren die Pharmakokinetik und die Inzidenz von Unerwünschten Ereignissen.</p> <p><u>Phase II:</u> Primärer Endpunkt war die Rate der Komplettremission (CR) innerhalb der ersten beiden Zyklen Sekundäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inzidenz von Nebenwirkungen • Anteil an Patienten, die nach der Blinatumomab-Behandlung eine alloSZT erhalten • Rezidiv-freies Überleben (Relapse-free survival, RFS) • Gesamtüberleben (Overall Survival, OS) <p>Das MRD-Ansprechen und das gesamte MRD-Ansprechen waren explorative Endpunkte in beiden Phasen.</p> <p>Pharmakokinetische Parameter wurden mit Hilfe von Nichtkompartiment-Methoden mit der Software Phoenix WinNonlin, Version 6.3, auf Citrix (Pharsight, St. Louis, MO) geschätzt.</p>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nicht zutreffend.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p><u>Phase I:</u> Anhand des Rolling-Six Designs</p> <p><u>Phase II:</u> Nach dem Simon-like two-stage design. Es wurden mindestens 40 Patienten benötigt (n=21 in der ersten Stufe, n=19 in der zweiten Stufe), um eine Power von 80 % beim Test der Nullhypothese mit einem zweiseitigen α-level von 0,05 (Erreichen einer CR innerhalb der ersten zwei Zyklen ≤ 10 % versus die Alternativhypothese von 27,5 %) zu erreichen.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Nicht zutreffend.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Nicht zutreffend.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Nicht zutreffend.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Nicht zutreffend.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Nicht zutreffend.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Nicht zutreffend. Keine Verblindung.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend. Keine Verblindung.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Die Phase I wurde im Rolling-Six-Design durchgeführt. Die Phase II-Stichprobengröße basierte auf einem Simon's like two-stage design. Mindestens 40 Patienten (erste Stufe: n = 21; zweite Stufe: n = 19). Bestimmung des Anteils von Repondern inkl. exaktem 95 % Konfidenzintervall. Kaplan-Meier Methoden wurden verwendet, um die Nullhypothese mit einem zweiseitigen $\alpha = 0,05$ zu testen, wobei das Erreichen der CR innerhalb der ersten beiden Zyklen kleiner oder gleich 10 % gegenüber der alternativen Hypothese von 27,5 % war. Der Anteil der Patienten, die ansprachen, wurde mit einem exakten 95%-KI berechnet. Separate primäre Analysen wurden für beide Studienphasen durchgeführt.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Gepoolte Analysen der Patienten, die in Phase I und II die empfohlene Dosierung von 5/15 µg/m²/Tag erhielten, waren explorativ. Die Wirksamkeits-/ Sicherheitsanalysen basierten auf dem vollständigen Analyseset.</p> <p>Das FAS (Full analysis set) umfasste alle Patienten, die mindestens eine Blinatumomab-Infusion erhalten haben. Effektivitäts- und Sicherheitsanalysen basierten auf dem FAS.</p> <p>Pharmakokinetische Parameter wurden geschätzt mit Hilfe von Nicht-Kompartiment-Methoden mit der Software Phoenix WinNonlin Version 6.3 auf Citrix (Pharsight, St. Louis, MO).</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Nicht zutreffend.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Folgt im Anschluss an die Tabelle.
13a	<p>Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die</p> <p>a) randomisiert wurden,</p> <p>b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben,</p> <p>c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden</p>	<p>a) Nicht zutreffend, da Studie nicht randomisiert.</p> <p>Phase I: 49 Patienten (in zwei Schritten: 23 und 26)</p> <p>Schritt 1: 23 Patienten in vier Kohorten. Kohorte 1: 5 (5 µg/m²/d) Kohorte 2: 7 (15 µg /m²/d) Kohorte 3: 5 (30 µg /m²/d) Kohorte 4: 6 (15/30 µg /m²/d)</p> <p>Schritt 2: 26 Patienten in drei Altersgruppen (I: <2; II: 2–6; III: 7–17).</p> <p>Phase II: 44 Patienten in drei Altersgruppen (I: <2; II: 2–6; III: 7–17).</p> <p>b) Nicht zutreffend. c) Nicht zutreffend. Keine Randomisierung vorliegend.</p>
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Nicht zutreffend, da nicht randomisiert.
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	<p>Zwischen 30. Januar 2012 und 3. Juni 2014 wurden 49 Patienten in Phase I und 44 Patienten in Phase II behandelt.</p> <p>Datum des Studienendes war der 24. Mai 2016. Hier hatten alle Patienten ein zweijähriges Follow-up durchlaufen oder waren aus der Studie ausgeschlossen worden bzw. verstorben.</p>
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Keine Angaben.
a: nach CONSORT 2010.		

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

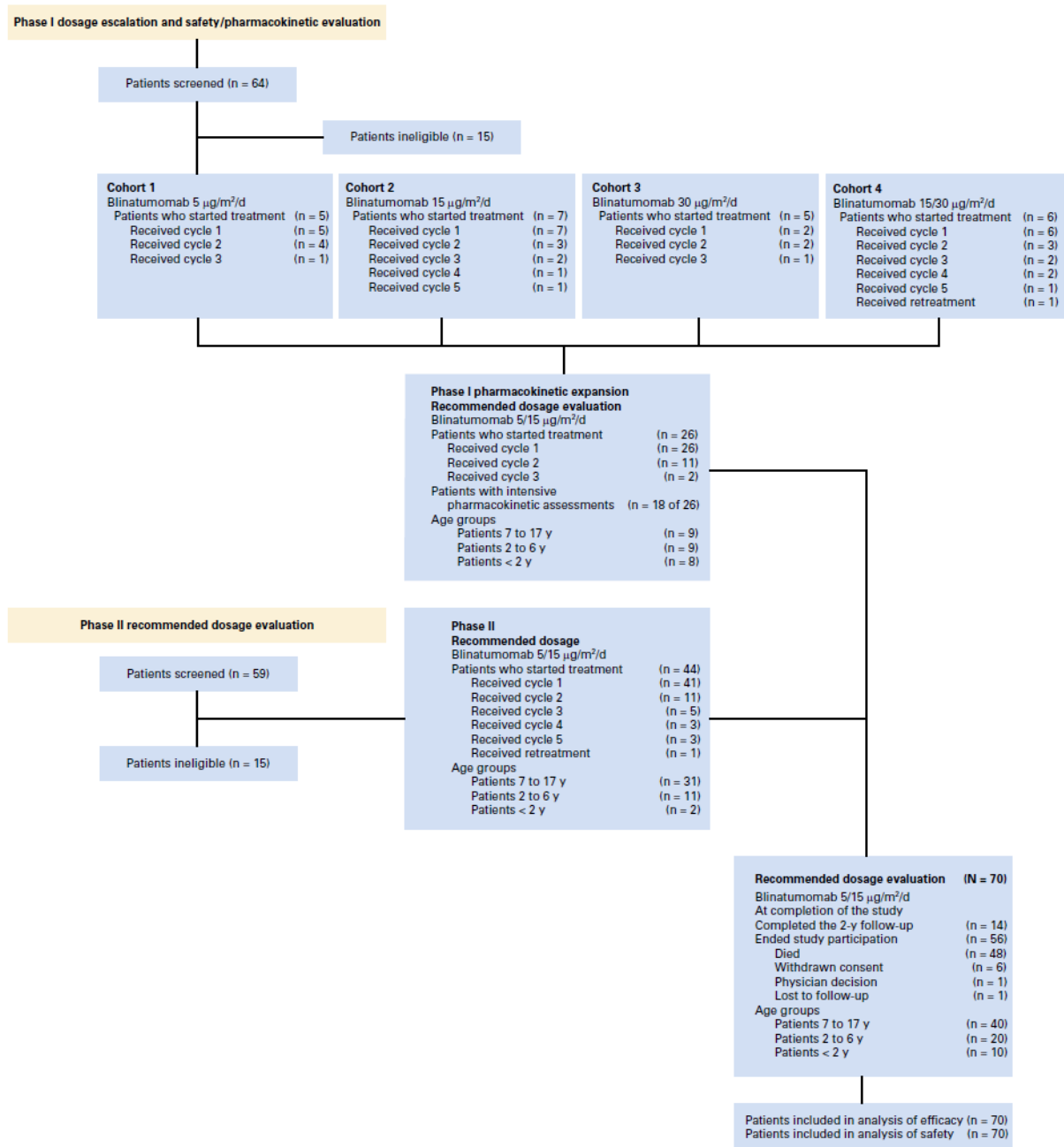


Tabelle 4-79 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Locatelli et al. 2017

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Primäres Ziel ist die Bewertung unter Therapie auftretender bzw. therapieassoziiertes unerwünschter Ereignisse während einer Behandlung mit Blinatumomab bei Personen im Kindesalter und Heranwachsende mit B-Vorläufer-ALL mit zweitem oder weiterem Knochenmarkrezidiv, mit irgendeinem Rezidiv nach allogener Stammzelltransplantation oder die refraktär auf andere Behandlungen sind</p> <p>Als sekundäres Ziel sollen die wesentlichen Resultate zur Wirksamkeit beschrieben werden. Hierzu gehören das Auftreten eines Komplettansprechens (Complete Remission, CR) innerhalb zweier Behandlungszyklen mit Blinatumomab, die Remission der Minimalen Resterkrankung (Minimal residual disease, MRD) innerhalb zweier Behandlungszyklen mit Blinatumomab, das rezidivfreie Überleben (Relapse free survival, RFS), das Gesamtüberleben (Overall survival, OS), das Vorkommen allogener Stammzelltransplantationen sowie die Hunderttage-Mortalität nach einer allogenen Stammzelltransplantation.</p> <p>Eine formale statistische Hypothese wird nicht untersucht.</p>
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multizentrisch, open-label, einarmig, expanded access (NCT02187354)
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Keine Angabe
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <p>Alter >28 Tage bis <18 Jahre;</p> <p>≥5 % Blasten;</p> <p>rezidierte oder refraktäre B-Vorläufer-ALL (refraktär auf vorherige Behandlungen, zweites oder späteres Rezidiv oder Rezidiv nach allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation [allo-HSZT]).</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	USA, Europa
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Blinatumomab wurde verabreicht als kontinuierliche intravenöse Infusion (vier Wochen Gabe, zwei Wochen Pause) in bis zu fünf Zyklen (≥5 bis <25 % Blasten: 15 µg/m²/Tag; ≥25 % Blasten: 5 µg/m²/Tag an den Tagen 1–7 in Zyklus 1, danach 15 µg/m²/Tag).</p>
6	Zielkriterien	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Primärer Endpunkt war das Auftreten therapiebedingter oder mit der Therapie in Verbindung stehender unerwünschter Ereignisse (UE). Hauptendpunkte zur Wirksamkeit: <ul style="list-style-type: none"> • Komplettremission innerhalb von zwei Behandlungszyklen mit Blinatumomab; • Ansprechen der Minimalen Resterkrankung innerhalb von zwei Behandlungszyklen mit Blinatumomab; • Rezidivfreies Überleben, • Gesamtüberleben; • Vorkommen allogener Stammzelltransplantationen; • Hunderttage-Mortalität nach allogener Stammzelltransplantation.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine Angabe
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Keine Angabe
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Keine Angabe
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Nicht zutreffend.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Nicht zutreffend.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Nicht zutreffend.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Nicht zutreffend.
11	Verblindung	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Nicht zutreffend. Keine Verblindung.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend. Keine Verblindung.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Keine Angabe
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Keine Angabe
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	siehe unten
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) Nicht zutreffend. b) Nicht zutreffend. c) Nicht zutreffend. Keine Randomisierung vorliegend.
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Keine Angabe.
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Keine Angabe.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Nicht zutreffend.
a: nach CONSORT 2010.		

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

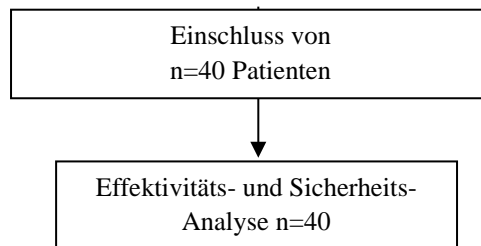


Tabelle 4-80 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Jeha et al. 2006

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Die Studie erfasste die Wirksamkeit und Sicherheit von Clofarabin bei pädiatrischen Patienten <21 Jahren mit zweiter oder späterer rezidivierter und/oder refraktärer akuter lymphatischer Leukämie (ALL) nach Standardtherapie.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Phase-II-Studie, multizentrisch, open-label.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Keine Angaben
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlußkriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ALL mit zweitem oder späterem Rezidiv und/oder refraktärer ALL. • Alter: <21 Jahre zum Zeitpunkt der Erstdiagnose. • Histologischer Nachweis einer ALL nach der Französisch-Britischen Klassifizierung und ≥ 25 % Blasten im Knochenmark. • Keine vorherige Chemotherapie innerhalb von zwei Wochen vor Studieneintritt. • Auflösung akuter toxischer Effekte vorhergehender Therapien. • Ausreichende Leber- und Nierenfunktion definiert als: Serum-Bilirubin $\leq 1,5$-Fachem des altersgerechten Upper limit of normal (ULN), AST und ALT ≤ 5-Fachen des ULN und Serumkreatinin < 2-Fachen des ULN. • Karnofsky-Performance Status (KPS) ≥ 50 % (später 70 %). • Keine unkontrollierte systemische Infektion, keine dauerhafte schwere Erkrankung oder symptomatischer ZNS-Befall. <p>Ausschlußkriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Transplantation innerhalb der vorherigen drei Monate mit aktiver Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion. • Prophylaktische routinemäßige Einnahme eines koloniestimulierenden Faktors
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Keine Angaben

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	61 pädiatrische Patienten erhielten mindestens eine Dosis der Studienmedikation. Diese bestand aus der täglichen intravenösen Verabreichung von Clofarabin mit einer Dosierung von 52 mg/m ² über zwei Stunden an fünf aufeinanderfolgenden Tagen alle zwei bis fünf Wochen für maximal zwölf Zyklen. Bei Patienten <1 Jahr erfolgte die Dosierung nach Körpergewicht mit 1,7 mg/kg. Auftretende nicht-hämatologische, nicht-infektiöse Ereignisse von Grad 3, die sich innerhalb von 14 Tagen auflösten, erforderten eine Dosisreduktion um 25 %. Jene Ereignisse, die sich nicht innerhalb von 14 Tagen zurückbildeten, sowie nicht-hämatologische, nicht-infektiöse Ereignisse von Grad 4 erforderten den Studienausschluss. Die Studie erforderte die Einnahme von Kortikosteroiden an Tag 1 und 3 der Clofarabin-Verabreichung.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Primäres Zielkriterium:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abschätzung der Gesamt-Remissionsrate (Overall Remission Rate, ORR), definiert als Anzahl an Patienten, die eine komplette Remission (CR) oder CR ohne Erholung der Blutplättchenzahl (CRp) erreichten, geteilt durch die Anzahl der behandelten Patienten. <p>Sekundäre Zielkriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dokumentation der Dauer der Remission, definiert als Zeitraum vom Tag der Remission bis zum Tag der ersten objektiven Dokumentation eines Rezidivs oder des Todes. • Partielle Remission (PR). • Gesamtüberleben (Overall survival, OS), definiert als Zeitraum vom Tag der Verabreichung der ersten Clofarabin-Dosis bis zum Tag des Todes oder Tag der letzten Nachbeobachtung. <p>Das Ansprechen wurde für jeden Patienten durch ein unabhängiges Response Review Panel (IRRP) bestimmt; es besteht aus drei pädiatrischen Onkologen, die nicht an der Studie teilnahmen.</p> <p>Eine CR war wie folgt definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kein Nachweis zirkulierender Blasten oder extramedullärer Erkrankung. • Nachweis von M1-Knochenmark (≤ 5 % Blasten im Knochenmark). • Erholung des peripheren Blutbildes (Blutplättchen $\geq 100 \times 10^9/l$ und absolute Neutrophilenzahl $\geq 1,0 \times 10^9/l$) <p>Eine CRp war definiert gemäß Kriterien der CR mit Ausnahme der Erholung der Blutplättchenzahl.</p> <p>Eine PR war definiert als:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vollständige Abwesenheit von zirkulierenden Blasten. • Nachweis von M2-Knochenmark (≥ 5 % und ≤ 25 % Blasten im Knochenmark). • Nachweis von normalen Vorläuferzellen.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> Nachweis von M1-Knochenmark, das nicht einer CR oder CRp entsprach.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nicht zutreffend.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Keine Angaben.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Nicht zutreffend.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Nicht zutreffend.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Nicht zutreffend.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Nicht zutreffend.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Nicht zutreffend.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Nicht zutreffend. Keine Verblindung.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend. Keine Verblindung.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten, wurden in die Auswertung der Wirksamkeit und Sicherheit eingeschlossen (Intention-to-treat-Prinzip).</p> <p>Kaplan-Meier-Methoden wurden verwendet, um die Dauer der Remission sowie des Gesamtüberlebens abzuschätzen.</p> <p>Patienten, die sich zum Zeitpunkt der letzten Nachbeobachtung in Remission befanden oder überlebten, wurden zensiert.</p> <p>Zusätzlich wurde der Performance-Status der Patienten während der Studie sowie Transplantationen, die nach der Clofarabin-Behandlung erfolgten, ausgewertet.</p> <p>Die Toxizität wurde anhand der National Cancer Institute Common Toxicity Criteria, Version 2.0, klassifiziert (publiziert am 30. April 1999).</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Nicht zutreffend.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die <ul style="list-style-type: none"> a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden 	<ul style="list-style-type: none"> a) Nicht zutreffend b) 62 Patienten wurden in die Studie eingeschlossen, wovon 61 Patienten mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten. c) In die vorliegende Analyse wurden 61 Patienten einbezogen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten.
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Keine Angabe.
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Behandlungsbeginn beim ersten Patienten: 13. Juni 2002. Datenschluss der Studie: 30. September 2004.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Keine Angaben.
a: nach CONSORT 2010.		

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

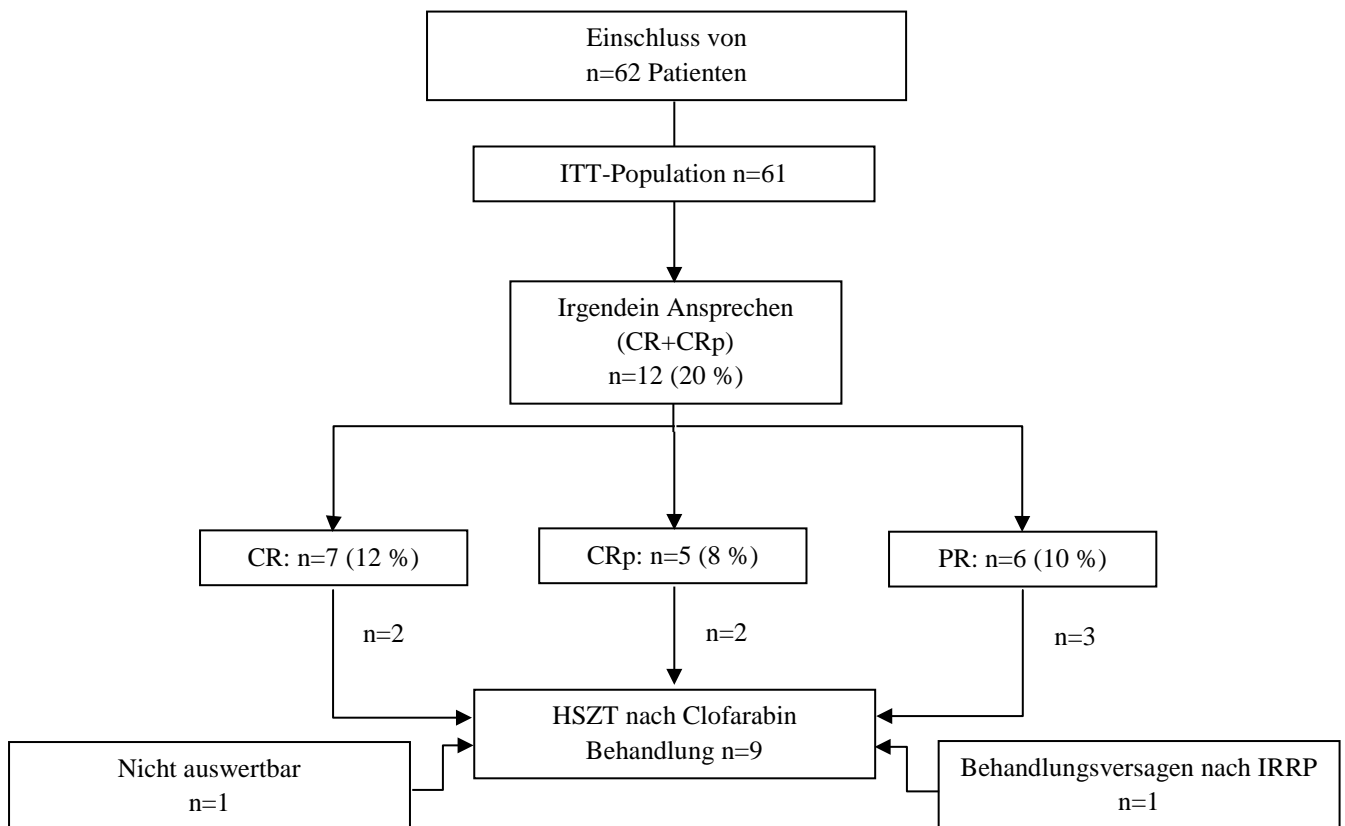


Tabelle 4-81 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Hijiya et al. 2011

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Diese Phase-II-Studie erhob die Wirksamkeit und Sicherheit von Clofarabin 40mg/m ² /d, Cyclophosphamid 440mg/m ² /d und Etoposid 100 mg/m ² /d an fünf aufeinanderfolgenden Tagen bei pädiatrischen Patienten mit rezidivierender und/oder refraktärer akuter lymphatischer Leukämie (r/r ALL).
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Es handelt sich um eine multi-institutionelle Studie der Phase II.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Keine Angaben
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter: 1–21 Jahre zum Zeitpunkt der Erstdiagnose einer r/r ALL. • Karnofsky-Performance-Status (KPS) oder Lansky-Performance-Status (LPS) ≥50 %. • Keine offenkundige Beteiligung des zentralen Nervensystems (ZNS) • ≤3 vorhergehende Induktionsregime. • Ausreichende Leber-, Nieren-, Bauchspeicheldrüsen- und Herzfunktion definiert als: <ul style="list-style-type: none"> ○ konjugiertes Serum-Bilirubin kleiner als oder gleich des altersgerechten Upper limit of normal (ULN) bei Auswertung des Gesamt-Bilirubins, Aspartat-Aminotransferase (AST) und Alanin-Aminotransferase (ALT) ≤3-Fachen des ULN. ○ Kreatinin-Clearance ≥90ml/min pro 1,73 m². ○ Serum-Amylase ≤2,0-Fachen des altersgerechten ULN. ○ LV-Verkürzungsfraction aus der Echokardiographie ≥26 % oder eine Auswurfraction ≥46 %. <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vorangehende Therapie mit Clofarabin. • Vorangehende hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSZT). • Unkontrollierte systemische Infektion. • <14 Tage seit Ende einer vorangehenden zytotoxischen Therapie. • <7 Tage seit Ende einer vorangehenden biologischen Therapie.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Gleichzeitiges Vorhandensein einer schweren Erkrankung. • Schwere Organdysfunktion in der Vergangenheit. • Nachweis einer viralen Hepatitis-B- oder Hepatitis-C-Infektion. • Vorliegende Zirrhose. • Erhöhte Level an konjugiertem Bilirubin bei Studieneintritt.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Keine Angaben
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Die Patienten erhielten 40mg/m² Clofarabin (intravenöse [i.v.] Infusion über zwei Stunden); Etoposid 10,0mg/m² (i.v. Infusion über zwei Stunden) und Cyclophosphamid 440 mg/m² (i.v. Infusion über 30–60 min), jeweils täglich an fünf aufeinanderfolgenden Tagen während der Induktionstherapie und an vier aufeinanderfolgenden Tagen während der Konsolidierungsphase. Knochenmarksaspirate erfolgten zwischen Tag 14 und 21 während des ersten Induktionszyklus, um den nächsten Behandlungszyklus zu bestimmen.</p> <p>Patienten mit ≥ 5 % Blasten erhielten einen zweiten Induktionszyklus. Bei < 5 % Blasten konnte mit einer Konsolidierungstherapie fortgefahren werden.</p> <p>Die Patienten konnten bis zu zwei Induktionszyklen erhalten, gefolgt von einer Konsolidierungsphase mit maximal acht Zyklen insgesamt.</p> <p>Das Vorliegen von > 5 % Blasten nach dem zweiten Induktionszyklus galt als Behandlungsversagen, die betreffenden Patienten wurden aus der Studie ausgeschlossen.</p> <p>Nach Entscheidung des Prüfarztes konnten Patienten jederzeit aus der Studie austreten, um eine alternative Therapie zu erhalten, HSZT eingeschlossen.</p> <p>Sowohl intrathekale Prophylaxe als auch Infektionsprophylaxe wurden gemäß Leitlinien der durchführenden Institution verabreicht.</p> <p>Dosisreduktion oder verzögerte Verabreichung der Dosis aufgrund von hämatologischer Toxizität waren während der Induktionszyklen nicht erlaubt. Bei Beginn des zweiten Zyklus konnten Dosisreduktionen oder eine verzögerte Verabreichung aufgrund von Toxizitäten erfolgen.</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Primärer Endpunkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abschätzung der Gesamt-Remissionsrate (Overall Remission Rate, ORR). <p>Sekundäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sicherheit. • Verträglichkeit. • Rate der partiellen Remission (PR). • Dauer der Remission, definiert als Zeitraum vom Tag der Remission bis zum Tag der ersten objektiven Dokumentation eines Rezidivs oder des Todes. • Ereignisfreies Überleben (EFS).

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Ereignisfreies Viermonatsüberleben. • Gesamtüberleben (Overall survival, OS), definiert als Zeitraum vom Tag der Verabreichung der ersten Clofarabin-Dosis bis zum Tag des Todes oder Tag der letzten Nachbeobachtung. <p>Explorative Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Minimale Resterkrankung (MRD). • Nukleosidtransporter-Expriemierung. <p>Eine ORR war definiert als kumulative Anzahl der Responder (Patienten, die angesprochen haben) mit einer kompletten Remission (CR) oder CR ohne Erholung der Blutplättchenzahl (CRp). Es wurde das beste Ansprechen eines Patienten nach Induktion oder Reinduktion gewertet.</p> <p>Eine CR war wie folgt definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kein Nachweis zirkulierender Blasten oder extramedullärer Erkrankung. • Nachweis von M1-Knochenmark (<5 % Blasten im Knochenmark). • Erholung des peripheren Blutbildes (Blutplättchen $\geq 75 \times 10^9/l$ und absolute Neutrophilenzahl $\geq 0,75 \times 10^9/l$). <p>Eine CRp war definiert gemäß der Kriterien der CR mit Ausnahme der Erholung der Blutplättchenzahl. Diese war definiert als $\geq 20 \times 10^9$ und $< 75 \times 10^9$.</p> <p>Eine PR war wie folgt definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vollständiges Verschwinden von zirkulierenden Blasten. • Nachweis von M2-Knochenmark (≥ 5 % und ≤ 25 % Blasten im Knochenmark). • Nachweis von normalen Vorläuferzellen. • Nachweis von M1-Knochenmark, das nicht einer CR oder CRp entsprach. <p>Eine MRD-Messung von $> 1/10.000$ Zellen ($> 0,01$ %) galt als positiv.</p>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nicht zutreffend.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Mittels des Simon´s optimal two-stage Design wurde die Phase II der Studie so geplant, dass die Nullhypothese mit einer ORR ≤ 20 % gegen die Alternativhypothese mit einer ORR ≥ 40 % getestet wurde.</p> <p>Unter der Annahme eines einseitigen α-Levels von 10 % und einer Power von 80 % sollten 25 Patienten in die Studie eingeschlossen werden.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und	Nicht zutreffend.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Nicht zutreffend.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Nicht zutreffend.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Nicht zutreffend.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Nicht zutreffend.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Nicht zutreffend. Keine Verblindung.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend. Keine Verblindung.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Alle Patienten, die mindestens eine Dosis Clofarabin erhielten, wurden in die Auswertung der primären Wirksamkeit eingeschlossen. Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten, wurden in die Auswertung zur Sicherheit eingeschlossen. Response-Raten wurden mittels deskriptiver Analysen beschrieben.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Kaplan-Meier-Methoden wurden verwendet, um die Dauer der Remission sowie des Gesamtüberlebens abzuschätzen. Patienten, die sich zum Zeitpunkt der letzten Nachbeobachtung in Remission befanden, wurden zur Abschätzung der Dauer der Remission zensiert. Zusätzlich erfolgte eine Zensierung zum Zeitpunkt einer alternativen Therapie oder einer HSZT. Die Toxizität wurde anhand der National Cancer Institute Common Toxicity Criteria for AE, Version 3.0, klassifiziert. Ein unabhängiges Data Safety Monitoring Board (DSMB) überwachte die Sicherheit.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Nicht zutreffend.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) Nicht zutreffend. b) 25 Patienten wurden in die Studie eingeschlossen, wovon alle Patienten mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten. c) In die vorliegende Analyse wurden 25 Patienten einbezogen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten.
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Keine Angabe.
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Keine Angabe.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Keine Angaben.
a: nach CONSORT 2010.		

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

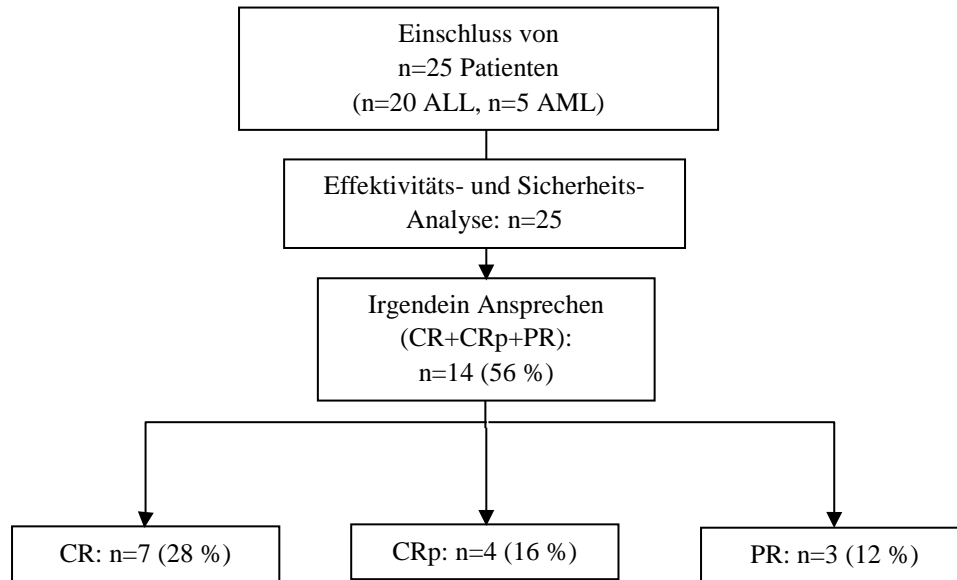


Tabelle 4-82 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Locatelli et al. 2009

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Diese Phase-II-Studie erfasste die Wirksamkeit und Sicherheit einer Kombination von Clofarabin 40 mg/m ² /d mit Cyclophosphamid 400 mg/m ² /d und Etoposid 150 mg/m ² /d an fünf aufeinanderfolgenden Tagen bei pädiatrischen Patienten mit rezidivierender und/oder refraktärer akuter lymphatischer Leukämie (r/r ALL).
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Es handelt sich um eine multizentrische, nichtrandomisierte Open-Label-Studie der Phase II mit pädiatrischen Patienten, die entweder an einer mehrfach rezidivierten oder refraktären ALL erkrankt waren. Die Studie wurde in Übereinstimmung mit den Bestimmungen der einzelnen Institutionen sowie den Prinzipien der Deklaration von Helsinki durchgeführt. Die Eltern gaben eine schriftliche Einwilligungserklärung zur Studienteilnahme ihrer Kinder ab.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Keine Angaben
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien: <ul style="list-style-type: none"> • Alter ≤15 Jahre zum Zeitpunkt der Diagnose einer r/r ALL. • Alter ≤21 Jahre zum Zeitpunkt der Behandlung. • Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status ≤2. • Abwesenheit einer aktiven Infektion. • Serum-Bilirubin ≤2-Fache des altersgerechten Upper limit of normal (ULN) Aspartat-Aminotransferase (AST) und Alanin-Aminotransferase (ALT) ≤5-fache des ULN sowie Serumkreatinin <2-Fache des ULN.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Keine Angaben.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Die Patienten erhielten 40 mg/m ² Clofarabin (intravenöse [i.v.] Infusion über zwei Stunden), Etoposid 150 mg/m ² (i.v. Infusion über zwei Stunden) und Cyclophosphamid 400 mg/m ² (i.v. Infusion über eine Stunde), jeweils täglich an fünf aufeinanderfolgenden Tagen. Clofarabin wurde vor den Kombinationspartnern Cyclophosphamid und Etoposid verabreicht. Die Bestimmung der Dosis erfolgte auf Basis der Körperoberfläche, berechnet aus der Größe und dem aktuellen Gewicht. Patienten mit >30×10 ⁹ Blasten/l im peripheren Blut erhielten prophylaktische Steroidgaben zur Vermeidung eines Zytokinfreisetzungssyndroms.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Bei keinem der Patienten wurde eine aktive Beteiligung des Zentralen Nervensystems (ZNS) bei Behandlung festgestellt, bestimmt mittels einer diagnostischen Lumbar-Punktion. Keiner der Patienten erhielt folglich eine ZNS-Prophylaxe.</p> <p>Patienten, die auf die Behandlung ansprachen, erhielten im Anschluss eine allogene hämatopoietische Stammzelltransplantation (alloHSZT), wenn ein geeigneter Spender zur Verfügung stand. Ansonsten erhielten diese Patienten eine multiple chemotherapeutische Konsolidierungstherapie, die für die ALL-Behandlung geeignet war und deren Komponenten durch den behandelnden Prüfarzt festgelegt wurden.</p> <p>Alle Patienten wurden für die Dauer der Behandlung hospitalisiert. Unterstützende Therapien wurden gemäß der Protokolle der jeweiligen durchführenden Institutionen verabreicht.</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Primärer Endpunkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abschätzung der Gesamt-Remissionsrate (Overall Remission Rate, OR). <p>Sekundäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtüberleben (Overall Survival, OS). • Sicherheit. • Verträglichkeit. <p>Eine OR war definiert als Anzahl der Patienten, die eine komplette Remission (CR) oder CR ohne Erholung der Blutplättchenzahl (CRp) erreichten, geteilt durch die Anzahl der behandelten Patienten.</p> <p>Eine CR war wie folgt definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abwesenheit von physiologischen Anzeichen einer Leukämie oder nachweisbaren leukämischen Zellen in peripheren Blutaussstrichen. • Nachweis von Knochenmark mit aktiver Hämatopoese und <5 % leukämischen Zellen. • Erholung des peripheren Blutbildes mit Blutplättchen $\geq 100 \times 10^9/l$ und absoluter Granulozytenzahl $\geq 1 \times 10^9/l$ sowie normaler Zerebrospinalflüssigkeit. <p>Eine CRp war definiert über alle Kriterien der CR mit Ausnahme der Erholung der Blutplättchenzahl. Diese war definiert als $> 100 \times 10^9/l$.</p> <p>Eine PR war wie folgt definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nachweis von 5 %–25 % Blasten im Knochenmark. • Absolute Granulozytenzahl $> 0,5 \times 10^9/l$ und Blutplättchen $> 25 \times 10^9/l$.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nicht zutreffend.
7	Fallzahl	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Keine Angaben.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Nicht zutreffend.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Nicht zutreffend.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Nicht zutreffend.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Nicht zutreffend.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Nicht zutreffend.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Nicht zutreffend. Keine Verblindung.
11b	Falls relevant, Beschreibung der	Nicht zutreffend. Keine Verblindung.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Ähnlichkeit von Interventionen	
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Kaplan-Meier Methoden wurden verwendet, um das Gesamtüberleben abzuschätzen. Dabei wurden die Patienten zum Zeitpunkt der letzten Nachbeobachtung zensiert. Tod wurde als Ereignis gezählt. Das OS wurde als 18-Monats-Wahrscheinlichkeit dargestellt mit dem entsprechenden 95%-Konfidenzintervall.</p> <p>p-Werte <0,05 wurden als statistisch signifikant gewertet.</p> <p>Quantitative Variablen wurden mittels Median und Angabe der Spannbreite dargestellt.</p> <p>Patienten- und krankheitsspezifische Variablen wurden bzgl. ihrer prognostischen Aussagekraft hinsichtlich der Wahrscheinlichkeit, eine CR oder CRp zu erreichen, ausgewertet.</p> <p>Folgende Variablen wurden auf ihren möglichen Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit getestet, ein Ansprechen durch die Behandlung mit Clofarabin, Cyclophosphamid und Etoposid zu erreichen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Geschlecht (männlich vs. weiblich). • Immunphänotyp (BCP-ALL vs. T-ALL). • Anzahl weißer Blutzellen zum Zeitpunkt der Diagnose (Werte oberhalb vs Werte unterhalb des Medians). • Vorangegangene HSZT (ja vs. nein). • Alter des Patienten bei Behandlung (Patienten jünger als der Altersmedian vs ältere Patienten). • Erkrankungsphase zum Zeitpunkt der Behandlung (ALL-Patienten mit zweitem oder drittem Knochenmarksrezidiv vs. Patienten mit resistenter/refraktärer Leukämie). <p>Die Toxizität wurde anhand der National Cancer Institute Common Toxicity Criteria for AE, Version 3.0, klassifiziert, basierend auf der Auswertung des behandelnden Prüfarztes.</p> <p>Der Datenschnitt der vorliegenden Studie war der 31. Dezember 2008.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Nicht zutreffend.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden,	<p>a) Nicht zutreffend.</p> <p>b) Nicht zutreffend.</p> <p>c) Nicht zutreffend.</p> <p>Keine Randomisierung vorliegend.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Nicht zutreffend.
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Zwischen Oktober 2006 und August 2008 wurden 25 Patienten an sechs italienischen Studienzentren eingeschlossen und behandelt.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Keine Angaben.

a: nach CONSORT 2010.

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

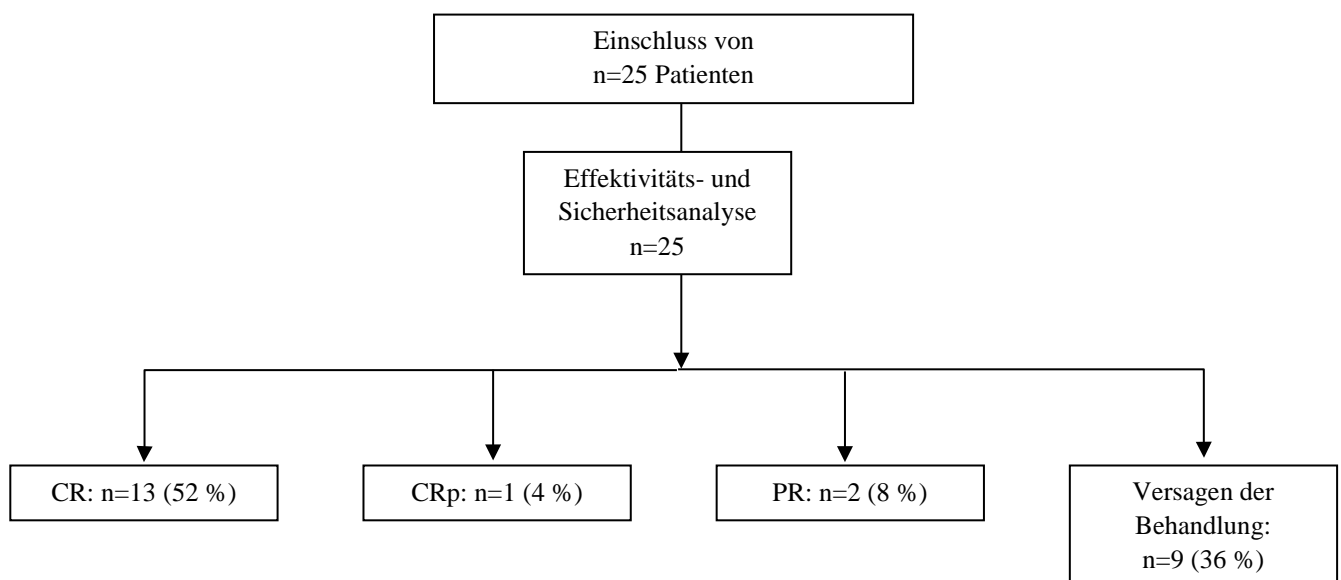


Tabelle 4-83 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Miano et al. 2012

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Sieben italienische Behandlungszentren berichten ihre Erfahrungen aus der Anwendung von Clofarabin in Kombination mit Etoposid und Cyclophosphamid in der Behandlung von Kindern mit fortgeschrittener ALL und AML.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Prospektive, einarmige Studie
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Keine Angabe
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten im Alter zwischen 0 und 20 Jahren; • Patienten mit ALL oder AML nach zweitem oder weiterem Rezidiv (definiert als >25 % Blasten im Knochenmark), die vorher mit Zweitlinientherapien behandelt worden waren; • oder Patienten mit resistenter Erkrankungsform, d. h. mit >25 % Blasten im Zeitraum von 21 Tagen nach Verabreichung des letzten Zytostatikums; • oder Kinder mit anhaltend hohem MRD-Niveau ($\geq 10^{-3}$) nach Chemotherapie der Erst- oder Folgelinie; • Kinder, bei denen nach Stammzelltransplantation ein Rezidiv aufgetreten war, wurden nicht vor Ablauf von drei Monaten nach Transplantation in die Studie aufgenommen. Dies geschah nur, wenn keine schwere Organtoxizität vorlag; • Karnofsky-Index >50; • FEV1 >30 %; • ausreichende Funktion der Leber und der Nieren, definiert wie folgt: Kreatininspiegel <2×ULN (Upper limit of normal, oberer Normwert), Bilirubin <1,5×ULN sowie Aspartat- und Alanin-Aminotransferasen <10×ULN. <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • isoliertes extramedulläres Rezidiv; • akute Infektionen.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Sieben Zentren in Italien.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Clofarabin (40 mg/m ² /Tag), Etoposid (100 mg/m ² /Tag) und Cyclophosphamid (440 mg/m ² /Tag), verabreicht als ein oder zwei Induktionszyklen (Chemotherapie über fünf Tage; CLOVE) Hierauf folgten ein bis drei Konsolidierungszyklen (Chemotherapie über vier Tage), maximal vier Zyklen.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Ansprechen Eine Komplettremission (Complete remission, CR) war wie folgt definiert: <5 % Blasten im Knochenmark und Erholung der Blutwerte (polymorphnukleare Zellen >1×10 ⁹ /l, Thrombozyten >100×10 ⁹ /l). Das CR/MRD war wie folgt definiert: MRD-Werte unterhalb der Prüfeempfindlichkeit (<10 ⁻³) für die Marker in der CR. Das CRp (Complete remission without platelet recovery) war als CR ohne vollständige Erholung der Blutwerte definiert (zwischen 20 und 100×10 ⁹ /l). Die Definition einer PR war das Auftreten von 5 bis 25 % Blasten im Knochenmark bei gleichzeitigem Nichtvorkommen im peripheren Blut.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine Angabe
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Keine Angabe
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Keine Angabe
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Nicht zutreffend.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Nicht zutreffend.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Nicht zutreffend.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Nicht zutreffend.
11	Verblindung	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Nicht zutreffend. Keine Verblindung.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend. Keine Verblindung.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Zu Beginn kam deskriptive Statistik zur Anwendung. Qualitative Daten werden hinsichtlich der absoluten Häufigkeiten und Prozentwerte berichtet. Quantitative Daten werden als Median mit Minimal- und Maximalwerten berichtet. Die Wahrscheinlichkeit des Gesamtüberlebens (Overall survival, OS) wurde unter Anwendung der Kaplan-Meier-Methode geschätzt.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Die Überlebenskurven wurden gemäß verschiedener kategorischer Variablen geschätzt: Diagnose (ALL des Säuglings, ALL, AML), Anomalien der Karyotypen (bei ALL- oder AML-Patienten), vorausgegangene Stammzelltransplantation, Indikation einer CLOVE-Behandlung, Kategorie des Ansprechens nach dem ersten Behandlungszyklus und Stammzelltransplantation nach CLOVE-Behandlung. Mittels Log-Rank-Test erfolgte ein Vergleich der Überlebenskurven.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) Nicht zutreffend. b) Nicht zutreffend. c) Nicht zutreffend. Keine Randomisierung vorliegend.
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Keine Angabe.
14	Aufnahme / Rekrutierung	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Behandlung zwischen August 2008 und Februar 2010
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Keine Angabe

a: nach CONSORT 2010.

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

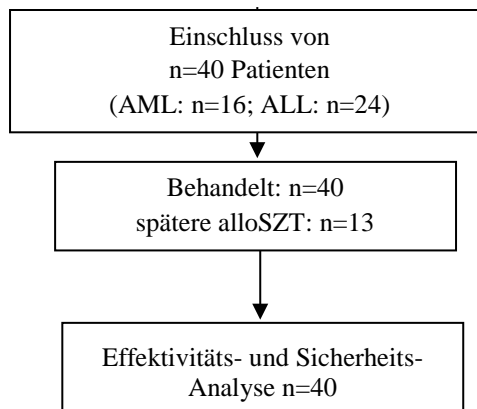


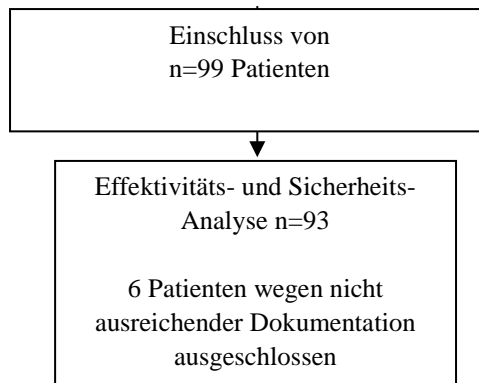
Tabelle 4-84 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Von Stackelberg et al. 2011

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Ziel der Studie waren (a) eine Klassifizierung der Behandlungskonzepte nach Nichtansprechen (Non-Response, NR); b) ein Vergleich der Zweckmäßigkeit und Wirksamkeit der Behandlungskonzepte in Bezug auf die Lebensqualität und c) eine Bewertung prognostischer Faktoren für künftige Behandlungsmethoden.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Retrospektive Datenbankanalyse
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Keine Angabe
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Patienten (<19 Jahre) mit ausbleibendem Therapieansprechen auf Zweitlinientherapie. Patienten ohne Ansprechen (Non-Response, NR) wurden als solche ohne zweites Komplettansprechen definiert (<5 % Blasten in einem ansonsten normozellulären, regenerativen Knochenmark ohne extramedulläre Erkrankung und regeneratives Blutbild ohne Blasten).
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Deutschland, Österreich, Schweiz, Niederlande, Dänemark und Russland.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Behandlungsprotokolle der ALL-REZ-BFM-Gruppe
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Keine Angabe; berichtet wurden das Therapieansprechen (CR) und das Gesamtüberleben.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine Angabe

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Keine Angabe
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Keine Angabe
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Nicht zutreffend.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Nicht zutreffend.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Nicht zutreffend.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Nicht zutreffend.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Nicht zutreffend. Keine Verblindung.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend. Keine Verblindung.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Eine Kaplan-Meier-Analyse der Sterbetafel wurde vorgenommen, um die Daten zum Überleben der Gesamtkohorte und der Subgruppen zu zeigen, hierbei wurden nur krankheits- oder behandlungsbezogene Todesfälle als hieraus resultierende Faktoren betrachtet. Die Subgruppen wurden mit dem zweiseitigen Log-Rank-Test verglichen. Bei allen Testverfahren wurde ein zweiseitiger p-Wert von 0,05 oder höher als nicht signifikant betrachtet.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Basierend auf der Intensität der verabreichten Behandlung wurden die Patienten in zwei Subgruppen unterteilt, und zwar aus folgenden Erwägungen: Kurative Gruppe (curative, C), um durch Anwendung von Polychemotherapie, von Hochdosis-Monotherapie-Regimen oder durch Stammzelltransplantationen andauernde Komplettremission (Continuous complete remission, CCR) zu erreichen. Palliative Gruppe (palliative, P), um den Krankheitsfortschritt ohne kurativen Ansatz durch Anwendung eines oder maximal zwei antileukämischer Wirkstoffe in niedrigen bis mittelgradigen Dosierungen zu verzögern. Supportive Gruppe (supportive, S), um krankheitsbezogene Symptome ohne antineoplastische Wirkstoffe zu minimieren.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) Nicht zutreffend. b) Nicht zutreffend. c) Nicht zutreffend. Keine Randomisierung vorliegend.
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Keine Angabe.
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Vom 13. März 1990 bis zum 30. Juni 1999 wurden 1.104 Patienten mit einem ersten Rezidiv einer B- Vorläufer- oder T-Zell-ALL gemäß den Protokollen der ALL-REZ-BFM-Gruppe behandelt. Bei 99 von 1.104 Kindern (9 %) sprach die Behandlung nicht an (NR).
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Nicht zutreffend.
a: nach CONSORT 2010.		

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



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.

Nicht zutreffend.

Tabelle 4-85 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung>

Studie: _____

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

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

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

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

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

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

2.

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

ja **unklar** **nein**

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

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen 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:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

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

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

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

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

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

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

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

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

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

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

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

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

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

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

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

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

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

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

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

2.

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

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

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

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

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

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

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

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

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

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

Beispiele zu a und b:

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

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

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

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

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

Zulässige Gründe sind:

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

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

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

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

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

z. B.

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

- ja**
- nein**

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

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

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

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

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

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

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

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

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

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

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

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

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

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

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

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

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

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

z. B.

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

ja

nein

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

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

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

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

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:
