

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

*Inotuzumab ozogamicin (Besponsa®)*

Pfizer Pharma GmbH

als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers

Pfizer Europe MA EEIG

### **Modul 4A**

*Monotherapie zur Behandlung von Kindern und  
Jugendlichen ab 1 Jahr mit rezidivierter oder refraktärer,  
CD22-positiver B-Vorläufer-ALL.*

Medizinischer Nutzen und  
medizinischer Zusatznutzen,  
Patientengruppen mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen

# Inhaltsverzeichnis

|                                                                                                                      | Seite     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>Inhaltsverzeichnis.....</b>                                                                                       | <b>1</b>  |
| <b>Tabellenverzeichnis.....</b>                                                                                      | <b>4</b>  |
| <b>Abbildungsverzeichnis.....</b>                                                                                    | <b>8</b>  |
| <b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>                                                                                    | <b>9</b>  |
| <b>4 Modul 4 – allgemeine Informationen.....</b>                                                                     | <b>15</b> |
| 4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....                                                                     | 16        |
| 4.2 Methodik.....                                                                                                    | 30        |
| 4.2.1 Fragestellung.....                                                                                             | 30        |
| 4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....                                           | 34        |
| 4.2.3 Informationsbeschaffung.....                                                                                   | 37        |
| 4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....                                                               | 38        |
| 4.2.3.2 Bibliografische Recherche.....                                                                               | 38        |
| 4.2.3.3 Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken.....                                                    | 39        |
| 4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschuss.....                                             | 41        |
| 4.2.3.5 Selektion relevanter Studien.....                                                                            | 43        |
| 4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....                                                                  | 43        |
| 4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....                                                                         | 45        |
| 4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....                                  | 45        |
| 4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....                                                      | 46        |
| 4.2.5.3 Metaanalysen.....                                                                                            | 71        |
| 4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....                                                                                   | 72        |
| 4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....                                                       | 73        |
| 4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....                                                                                    | 74        |
| 4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....                                      | 77        |
| 4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....                      | 78        |
| 4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....                          | 78        |
| 4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....                                                             | 78        |
| 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Recherche.....                                                            | 80        |
| 4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken.....                                  | 83        |
| 4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses.....                         | 84        |
| 4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....                                   | 85        |
| 4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 86        |
| 4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....                                                                 | 86        |
| 4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....                                                                 | 89        |
| 4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....                                                    | 90        |

|             |                                                                                                                                                  |     |
|-------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 4.3.1.3.1   | <Endpunkt xxx> – RCT .....                                                                                                                       | 90  |
| 4.3.1.3.2   | Subgruppenanalysen – RCT .....                                                                                                                   | 96  |
| 4.3.2       | Weitere Unterlagen .....                                                                                                                         | 98  |
| 4.3.2.1     | Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien .....                                                                       | 98  |
| 4.3.2.1.1   | Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche .....                                                                    | 98  |
| 4.3.2.1.2   | Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche .....                                                                                       | 99  |
| 4.3.2.1.3   | Ergebnisse aus indirekten Vergleichen .....                                                                                                      | 99  |
| 4.3.2.1.3.1 | <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT .....                                                                                              | 99  |
| 4.3.2.1.3.2 | Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT .....                                                                                          | 102 |
| 4.3.2.2     | Nicht randomisierte vergleichende Studien .....                                                                                                  | 102 |
| 4.3.2.2.1   | Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien .....                                                           | 102 |
| 4.3.2.2.2   | Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien .....                                                                            | 103 |
| 4.3.2.2.3   | Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien .....                                                                                 | 104 |
| 4.3.2.2.3.1 | <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien .....                                                                                 | 104 |
| 4.3.2.2.3.2 | Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien .....                                                                             | 106 |
| 4.3.2.3     | Weitere Untersuchungen .....                                                                                                                     | 106 |
| 4.3.2.3.1   | Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen .....                                                                              | 106 |
| 4.3.2.3.1.1 | Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen .....                                                                         | 107 |
| 4.3.2.3.1.2 | Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche .....                                                                                        | 108 |
| 4.3.2.3.1.3 | Studien aus der Suche in Studienregistern/<br>Studienergebnisdatenbanken .....                                                                   | 110 |
| 4.3.2.3.1.4 | Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite .....                                                                                           | 111 |
| 4.3.2.3.1.5 | Resultierender Studienpool: weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....                                                     | 112 |
| 4.3.2.3.2   | Charakteristika der weiteren Untersuchungen .....                                                                                                | 113 |
| 4.3.2.3.2.1 | Studiendesign und Studienpopulationen .....                                                                                                      | 113 |
| 4.3.2.3.2.2 | Verzerrungspotenzial auf Studienebene .....                                                                                                      | 132 |
| 4.3.2.3.3   | Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen .....                                                                                                     | 133 |
| 4.3.2.3.3.1 | Endpunkte – weitere Untersuchungen .....                                                                                                         | 133 |
| 4.3.2.3.3.2 | Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen .....                                                                                                | 217 |
| 4.4         | Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens .....                                                                      | 218 |
| 4.4.1       | Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise .....                                                                                                 | 218 |
| 4.4.2       | Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß .....                                                         | 219 |
| 4.4.3       | Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....                                                    | 240 |
| 4.5         | Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte .....                                                                       | 241 |
| 4.5.1       | Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche .....                                                                                           | 241 |
| 4.5.2       | Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen .....                                         | 241 |
| 4.5.3       | Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen ..... | 242 |
| 4.5.4       | Verwendung von Surrogatendpunkten .....                                                                                                          | 242 |
| 4.6         | Referenzliste .....                                                                                                                              | 244 |

|                                                                                          |            |
|------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| <b>Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Recherche .....</b>                     | <b>256</b> |
| <b>Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in</b>                                            |            |
| <b>Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken .....</b>                                 | <b>264</b> |
| <b>Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente</b>     |            |
| <b>mit Ausschlussgrund (bibliografische Recherche).....</b>                              | <b>269</b> |
| <b>Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in</b>     |            |
| <b>Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken).....</b>                                 | <b>271</b> |
| <b>Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen .....</b> | <b>316</b> |
| <b>Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten .....</b>       | <b>379</b> |
| <b>Anhang 4-G : Weitere Analysen .....</b>                                               | <b>390</b> |

**Tabellenverzeichnis**

|                                                                                                                                                                         | <b>Seite</b> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien der zu berücksichtigenden Studien (RCT) .....                                                                                 | 19           |
| Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien der zu berücksichtigenden Studien (weitere Untersuchungen) .....                                                              | 21           |
| Tabelle 4-3: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse zum Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Inotuzumab ozogamicin (Studie ITCC-059 und INO-Ped-ALL-1) ..... | 25           |
| Tabelle 4-4: Übersicht der in dieser Nutzenbewertung betrachteten patientenrelevanten Endpunkte.....                                                                    | 32           |
| Tabelle 4-5: Ein- und Ausschlusskriterien der zu berücksichtigenden Studien (RCT) .....                                                                                 | 34           |
| Tabelle 4-6: Ein- und Ausschlusskriterien der zu berücksichtigenden Studien (weitere Untersuchungen) .....                                                              | 36           |
| Tabelle 4-7: Patientencharakteristika .....                                                                                                                             | 47           |
| Tabelle 4-8: Übersicht der in dieser Nutzenbewertung dargestellten patientenrelevanten Endpunkte.....                                                                   | 51           |
| Tabelle 4-9: Hämatologische Remissionskriterien .....                                                                                                                   | 55           |
| Tabelle 4-10: Kriterien für das partielle Ansprechen (PR) .....                                                                                                         | 58           |
| Tabelle 4-11: Übersicht der Analysen für die betrachteten patientenrelevanten Endpunkte...                                                                              | 69           |
| Tabelle 4-12: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....                                                       | 79           |
| Tabelle 4-13: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....           | 79           |
| Tabelle 4-14: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....   | 83           |
| Tabelle 4-15: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....                                             | 84           |
| Tabelle 4-16: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....                                                                                                | 85           |
| Tabelle 4-17: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....                                                            | 87           |
| Tabelle 4-18: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....                                                                       | 88           |
| Tabelle 4-19: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....                                                                  | 88           |
| Tabelle 4-20: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....                                                                      | 89           |
| Tabelle 4-21: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....                                                                | 90           |

|                                                                                                                                                                                           |     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Tabelle 4-22: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....                                                                                                                                 | 94  |
| Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....                                                                     | 94  |
| Tabelle 4-24: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....                                                                                              | 95  |
| Tabelle 4-25: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....                                                                                                                           | 97  |
| Tabelle 4-26: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator> .....                                                                | 97  |
| Tabelle 4-27: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche .....                                                                                             | 99  |
| Tabelle 4-28: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....                                                        | 100 |
| Tabelle 4-29: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....                                                                                                                                 | 100 |
| Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche .....                                                                                | 101 |
| Tabelle 4-31: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....                                                                                                         | 101 |
| Tabelle 4-32: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien .....                                                                          | 104 |
| Tabelle 4-33: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien .....                                                                              | 104 |
| Tabelle 4-34: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....                                                                                                                                 | 105 |
| Tabelle 4-35: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien .....                                                                                     | 105 |
| Tabelle 4-36: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....                                                      | 107 |
| Tabelle 4-37: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....         | 108 |
| Tabelle 4-38: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... | 111 |
| Tabelle 4-39: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....                                           | 112 |
| Tabelle 4-40: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....                                                                                               | 113 |
| Tabelle 4-41: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....                                                           | 115 |
| Tabelle 4-42: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....                                                                     | 118 |
| Tabelle 4-43: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ITCC-059; [Full-Analysis Set]).....                          | 119 |

|                                                                                                                                                                        |     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Tabelle 4-44: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie INO-Ped-ALL-1; [Per-Protokoll-Set]) ..... | 122 |
| Tabelle 4-45: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....                                                 | 132 |
| Tabelle 4-46: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen ....                                                                                | 133 |
| Tabelle 4-47: Operationalisierung des OS – weitere Untersuchungen .....                                                                                                | 134 |
| Tabelle 4-48 Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt OS in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....                               | 135 |
| Tabelle 4-49 Ergebnisse für den Endpunkt OS in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....                                                        | 136 |
| Tabelle 4-50: Operationalisierung der Remissionsrate – weitere Untersuchungen .....                                                                                    | 141 |
| Tabelle 4-51: Bewertung des Verzerrungspotenzials des Endpunktes Remissionsrate in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....                    | 143 |
| Tabelle 4-52: Ergebnisse des Endpunktes Remissionsrate aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....                                             | 144 |
| Tabelle 4-53: Operationalisierung der Gesamtansprechrate – weitere Untersuchungen .....                                                                                | 146 |
| Tabelle 4-54: Bewertung des Verzerrungspotenzials der Gesamtansprechrate in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....                           | 147 |
| Tabelle 4-55: Ergebnisse der Gesamtansprechrate aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....                                                  | 148 |
| Tabelle 4-56: Operationalisierung der PR – weitere Untersuchungen.....                                                                                                 | 150 |
| Tabelle 4-57: Bewertung des Verzerrungspotenzials des PR in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....                                           | 151 |
| Tabelle 4-58: Ergebnisse der PR aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....                                                                   | 152 |
| Tabelle 4-59: Operationalisierung der MRD-Negativitätsrate – weitere Untersuchungen....                                                                                | 153 |
| Tabelle 4-60: Bewertung des Verzerrungspotenzials der MRD-Negativitätsrate in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....                         | 155 |
| Tabelle 4-61: Ergebnisse der MRD-Negativitätsrate aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....                                                 | 155 |
| Tabelle 4-62: Operationalisierung der DOR – weitere Untersuchungen .....                                                                                               | 158 |
| Tabelle 4-63: Bewertung des Verzerrungspotenzials der DOR in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....                                          | 159 |
| Tabelle 4-64: Ergebnisse der DOR aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....                                                                  | 160 |
| Tabelle 4-65: Operationalisierung der „Direkten HSZT-Rate“ – weitere Untersuchungen ..                                                                                 | 163 |
| Tabelle 4-66: Bewertung des Verzerrungspotenzials der “Direkten HSZT-Rate“ in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....                         | 164 |
| Tabelle 4-67: Ergebnisse der „Direkten HSZT-Rate“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....                                                 | 165 |

|                                                                                                                                                                                                                                                  |     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Tabelle 4-68: Operationalisierung des EFS – weitere Untersuchungen .....                                                                                                                                                                         | 166 |
| Tabelle 4-69: Bewertung des Verzerrungspotenzials des EFS in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....                                                                                                                    | 167 |
| Tabelle 4-70: Ergebnisse der EFS aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....                                                                                                                                            | 168 |
| Tabelle 4-71: Operationalisierung der CIR – weitere Untersuchungen .....                                                                                                                                                                         | 172 |
| Tabelle 4-72: Bewertung des Verzerrungspotenzials der CIR in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....                                                                                                                    | 173 |
| Tabelle 4-73: Ergebnisse der CIR aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....                                                                                                                                            | 173 |
| Tabelle 4-74: Operationalisierung der Verträglichkeit – weitere Untersuchungen .....                                                                                                                                                             | 178 |
| Tabelle 4-75: Bewertung der Verträglichkeit in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....                                                                                                                                  | 181 |
| Tabelle 4-76: Ergebnisse für die Gesamtraten unerwünschter Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....                                                                                                      | 182 |
| Tabelle 4-77: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrads nach SOC und PT, bei mindestens 10 % der Kinder und Jugendlichen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....                               | 183 |
| Tabelle 4-78: Ergebnisse für schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad $\geq 3$ ) nach SOC und PT, bei mindestens 5 % der Kinder und Jugendlichen aus weiteren Untersuchungen (Studie ITCC-059) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....       | 194 |
| Tabelle 4-79: Ergebnisse für schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad $\geq 3$ ) nach SOC und PT, bei mindestens 5 % der Kinder und Jugendlichen aus weiteren Untersuchungen (Studie INO-Ped-ALL-1) mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... | 201 |
| Tabelle 4-80: Ergebnisse für SUE nach SOC und PT, bei mindestens 5 % der Kinder und Jugendlichen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....                                                                            | 203 |
| Tabelle 4-81: Ergebnisse für UE, die zum Therapieabbruch führten, nach PT aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....                                                                                                  | 207 |
| Tabelle 4-82: Ergebnisse UE von besonderem Interesse (VOD) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....                                                                                                                 | 209 |
| Tabelle 4-83: Ergebnisse UE von besonderem Interesse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....                                                                                                                        | 211 |
| Tabelle 4-84: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse zum Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Inotuzumab ozogamicin (Studie ITCC-059 und INO-Ped-ALL-1) .....                                                                         | 222 |
| Tabelle 4-85: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....                                                                                                         | 240 |
| Tabelle 4-86 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ITCC-059.....                                                                                                                                                                      | 317 |
| Tabelle 4-87 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie INO-Ped-ALL-1 .....                                                                                                                                                                | 361 |
| Tabelle 4-88 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung> .....                                                                                                                            | 380 |



**Abbildungsverzeichnis****Seite**

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Recherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....                                                                                                                                                                         | 82  |
| Abbildung 4-2: Metaanalyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie> .....                                                                                                                                                                                                           | 95  |
| Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....                                                                                                                                                                                              | 109 |
| Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurve OS aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie ITCC-059, Stratum 1A (Dosisstufe 1: 1,4 mg/m <sup>2</sup> KOF und Dosisstufe 2: 1,8 mg/m <sup>2</sup> KOF [bewertungsrelevant]), Datenschnitt: 30.09.2022.....                                                     | 138 |
| Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurve OS aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie ITCC-059, Phase-2-Kohorte, Datenschnitt: 07.10.2022 .....                                                                                                                                                          | 139 |
| Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurve OS aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie INO-Ped-ALL-1, Datenschnitt: 08.02.2021 .....                                                                                                                                                                      | 140 |
| Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurve DOR aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie ITCC-059, Stratum 1A (Dosisstufe 1: 1,4 mg/m <sup>2</sup> KOF und Dosisstufe 2: 1,8 mg/m <sup>2</sup> KOF [bewertungsrelevant]), Datenschnitt: 30.09.2022.....                                                    | 161 |
| Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurve DOR aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie ITCC-059, Phase-2-Kohorte, Datenschnitt: 07.10.2022 .....                                                                                                                                                         | 162 |
| Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurve EFS aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie ITCC-059, Stratum 1A (Dosisstufe 1: 1,4 mg/m <sup>2</sup> KOF und Dosisstufe 2: 1,8 mg/m <sup>2</sup> KOF [bewertungsrelevant]), Datenschnitt: 30.09.2022.....                                                    | 170 |
| Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurve EFS aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie ITCC-059, Phase-2-Kohorte, Datenschnitt: 07.10.2022 .....                                                                                                                                                        | 171 |
| Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Kurve kumulativen Inzidenz von Nichtansprechen oder Rezidiv aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie ITCC-059, Stratum 1A (Dosisstufe 1: 1,4 mg/m <sup>2</sup> KOF und Dosisstufe 2: 1,8 mg/m <sup>2</sup> KOF [bewertungsrelevant]), Datenschnitt: 30.09.2022 ..... | 176 |
| Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Kurve kumulativen Inzidenz von Nichtansprechen oder Rezidiv aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie ITCC-059, Phase-2-Kohorte, Datenschnitt: 07.10.2022 .....                                                                                                       | 177 |
| Abbildung 4-13: Patientenfluss der Studie ITCC-059 .....                                                                                                                                                                                                                                                                         | 360 |
| Abbildung 4-14: Patientenfluss der Studie INO-Ped-ALL-1 .....                                                                                                                                                                                                                                                                    | 378 |

**Abkürzungsverzeichnis**

| <b>Abkürzung</b> | <b>Bedeutung</b>                                                                                                |
|------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ADA              | Anti-Drug-Antikörper                                                                                            |
| ADaM             | <i>Analysis Data Model</i>                                                                                      |
| AESI             | Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse ( <i>Adverse Event of Special Interest</i> )                    |
| ALL              | Akute Lymphatische Leukämie                                                                                     |
| Allo-            | Allogen                                                                                                         |
| ALT              | Alanin-Aminotransferase                                                                                         |
| AM-NutzenV       | Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung                                                                         |
| AMIce            | Arzneimittelinformationssystem                                                                                  |
| AML              | Akute Myeloische Leukämie                                                                                       |
| ANZ              | Absolute Neutrophilenzahl                                                                                       |
| ASP              | Asparaginase                                                                                                    |
| AST              | Aspartat-Aminotransferase                                                                                       |
| AWG              | Anwendungsgebiet                                                                                                |
| BCR-ABL          | <i>Breakpoint Cluster Region – Abelson murine Leukemia</i> (Fusionsgen des Philadelphia Chromosoms)             |
| BfArM            | Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte                                                             |
| BICR             | Verblindete unabhängige zentrale Bewertung ( <i>Blinded Independent Central Review</i> )                        |
| BiTE             | <i>Bi-specific T-cell engager</i>                                                                               |
| BMI              | <i>Body Mass Index</i>                                                                                          |
| BOR              | Bestes Gesamtansprechen ( <i>Best Overall Response</i> )                                                        |
| CAR              | Chimärer Antigenrezeptor                                                                                        |
| CBA              | Chromosomenbandenanalyse                                                                                        |
| CD               | <i>Cluster of Differentiation</i>                                                                               |
| CENTRAL          | <i>Cochrane Central Register of Controlled Trials</i>                                                           |
| CIN              | Zervikale intraepitheliale Neoplasien ( <i>Cervical intraepithelial neoplasia</i> )                             |
| CIR              | Kumulative Inzidenz von Nichtansprechen oder Rezidiv ( <i>Cumulative Incidence of Non-Response or Relapse</i> ) |
| CLtot            | Systemische Clearance                                                                                           |
| Cmax             | Maximale Blutkonzentration                                                                                      |

| <b>Abkürzung</b> | <b>Bedeutung</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| CTFG             | <i>Clinical Trial Facilitation Group</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| CONSORT          | <i>Consolidated Standards of Reporting Trials</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| CTCAE            | <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| CTIS             | <i>Clinical Trials Information System</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| CR               | Komplette Remission ( <i>Complete Remission</i> )                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| CRi              | Komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Regeneration ( <i>Complete Remission with incomplete hematologic recovery</i> )                                                                                                                                                                                                                                                        |
| CRp              | Komplette Remission mit unvollständiger Thrombozyten Erholung ( <i>Complete Remission with incomplete platelet recovery</i> )                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| DGHO             | Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| DIMDI            | Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| DLBCL            | Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| DLT              | Dosislimitierende Toxizität                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| DNA              | Desoxyribonukleinsäure ( <i>Deoxyribonucleic acid</i> )                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| DNTT             | DNA-Nukleotidyltransferase                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| DOR              | Dauer des Ansprechens ( <i>Duration of Response</i> )                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| eCRF             | Elektronisches Fallberichtsformular                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| EFS              | Ereignisfreies Überleben                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| EMBASE           | <i>Excerpta Medica Database</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| EG               | Europäische Gemeinschaft                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| EMA              | Europäische Arzneimittel Agentur ( <i>European Medicines Agency</i> )                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| EOT              | <i>End-of-Treatment</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| ETV6-RUNX1       | <i>ETS Variant Transcription Factor 6 – Runt-related Transcription Factor 1</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| EU               | Europäische Union                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| EU-CTR           | <i>European Union Clinical Trials Register</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| EU-Dossier       | Europäische Dossiers sind die im nach Artikel 10 Absatz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282 zur Durchführung einer gemeinsamen klinischen Bewertung vorgelegten Dossier enthaltenen und die nach Artikel 10 Absatz 5 Satz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282, auf Aufforderung nach Artikel 11 Absatz 2 Satz 1 der Verordnung (EU) 2021/2282 oder in Folge einer Information nach Artikel 11 Absatz 2 |

| Abkürzung                      | Bedeutung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|--------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                | Satz 3 der Verordnung (EU) 2021/2282 nachgereichten Informationen, Daten, Analysen und sonstigen Nachweise.                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| FAS                            | <i>Full Analysis Set</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| FACS                           | Durchflusszytometrie ( <i>Fluorescence-assisted Cell Sorting</i> )                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| FDA                            | <i>Food and Drug Administration</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| FISH                           | Fluoreszenz- <i>in-situ</i> -Hybridisierung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| G-BA                           | Gemeinsamer Bundesausschuss                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| GCP                            | Gute Klinische Praxis ( <i>Good Clinical Practice</i> )                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| GCSF                           | Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor ( <i>Granulocyte-Colony Stimulating Factor</i> )                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Gemeinsame klinische Bewertung | Gemeinsame klinische Bewertung eines Arzneimittels im Sinne des Artikels 2 Nummer 6 der Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU (ABl. L 458 vom 22.12.2021, S. 1; L, 2024/90313, 28.5.2024) nach den Vorgaben der Verordnung (EU) 2021/2282 |
| GFR                            | Glomeruläre Filtrationsrate                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| ggf.                           | Gegebenenfalls                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| GKV                            | Gesetzliche Krankenversicherung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| GMALL                          | Deutsche ALL-Studiengruppe ( <i>German Multicenter Study Group for Adult Acute Lymphoblastic Leukemia</i> )                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| GmbH                           | Gemeinschaft mit beschränkter Haftung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| GvHD                           | <i>Graft-vs.-Host Disease</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Halbs.                         | Halbsatz                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| HC3                            | Hochrisiko-Konsolidierung 3 ( <i>High-risk Consolidation 3</i> )                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| HIV                            | Humaner Immunodefizienz Virus                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| HR                             | <i>Hazard Ratio</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| HSZT                           | Hämatopoetische Stammzelltransplantation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| ICTRP                          | International Clinical Trials Registry Platform                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| ID                             | Indeterminiert                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Ig                             | Immunglobulin                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| IQR                            | Interquartilsabstand ( <i>Inter Quartile Range</i> )                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| IQWiG                          | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |

| <b>Abkürzung</b> | <b>Bedeutung</b>                                                                                                                                               |
|------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ITCC-Konsortium  | Konsortium für Innovative Therapien bei Kindern und Jugendlichen mit Krebs ( <i>Innovative Therapies for Children and Adolescents with Cancer Consortium</i> ) |
| ITT              | <i>Intention to treat</i>                                                                                                                                      |
| IUP              | Intrauterinpessar                                                                                                                                              |
| IUS              | Hormonfreisetzendes Intrauterinpessar                                                                                                                          |
| i.v.             | Intravenös                                                                                                                                                     |
| k.A.             | Keine Angabe                                                                                                                                                   |
| KI/CI            | Konfidenzintervall ( <i>Confidence Interval</i> )                                                                                                              |
| KMT2A            | <i>Lysine (K)-specific methyltransferase 2A</i>                                                                                                                |
| KOF              | Körperoberfläche                                                                                                                                               |
| LBL              | Lymphoblastisches Lymphom                                                                                                                                      |
| LLN              | Untere Grenze des Normalwerts ( <i>Lower Limit of Normal</i> )                                                                                                 |
| LVEF             | <i>Left Ventricular Ejection Fraction</i>                                                                                                                      |
| m <sup>2</sup>   | Quadratmeter                                                                                                                                                   |
| MedDRA           | <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>                                                                                                            |
| MEDLINE          | <i>Medical Literature Analysis and Retrieval System Online</i>                                                                                                 |
| MFI              | Mittlere Fluoreszenzintensität ( <i>Mean Fluorescence Intensity</i> )                                                                                          |
| µL               | Mikroliter                                                                                                                                                     |
| mg               | Milligramm                                                                                                                                                     |
| MMRM             | <i>Mixed Effect Model Repeat Measurement</i>                                                                                                                   |
| MRD              | Minimale Resterkrankung ( <i>Minimal Residual Disease</i> )                                                                                                    |
| MTC              | <i>Mixed Treatment Comparison</i>                                                                                                                              |
| MTD              | Maximale verträgliche Dosis ( <i>Maximum Tolerated Dose</i> )                                                                                                  |
| MUGA-Scan        | <i>Multigated Akquisitions-Scan</i>                                                                                                                            |
| MW               | Mittelwert                                                                                                                                                     |
| NE               | Nicht auswertbar ( <i>Not Estimatable</i> )                                                                                                                    |
| NCCN             | <i>National Comprehensive Cancer Network</i>                                                                                                                   |
| NCI              | <i>National Cancer Institute</i>                                                                                                                               |
| NHL              | Non-Hodgkin-Lymphom                                                                                                                                            |
| NOS              | <i>Not Otherwise Specified</i>                                                                                                                                 |
| ORR              | Gesamtansprechrte ( <i>Overall Response Rate</i> )                                                                                                             |

| Abkürzung           | Bedeutung                                                                                               |
|---------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| OS                  | Gesamtüberleben ( <i>Overall Survival</i> )                                                             |
| PEG                 | Polyethylenglykol                                                                                       |
| PD                  | Krankheitsprogression ( <i>Progressive Disease</i> )                                                    |
| PD                  | Pharmakodynamik                                                                                         |
| Ph <sup>+/-</sup>   | Philadelphia-Chromosom-positiv/negativ                                                                  |
| PK                  | Pharmakokinetik                                                                                         |
| PMBCL               | Primäres mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom ( <i>Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma</i> ) |
| PR                  | Partielles Ansprechen ( <i>Partial Remission</i> )                                                      |
| PT                  | <i>Preferred Term</i> nach MedDRA                                                                       |
| r/r                 | Rezidiert oder refraktär                                                                                |
| r/r B-Vorläufer-ALL | Rezidierte/refraktäre B-Vorläufer Akute lymphatische Leukämie                                           |
| RCT                 | <i>Randomized Controlled Trial</i>                                                                      |
| RDI                 | Relative Dosisintensität                                                                                |
| RP2D                | Empfohlene Dosis für Phase-2 ( <i>Recommended Phase-2 Dose</i> )                                        |
| RQ-PCR              | <i>Real-time quantitative Polymerase Chain Reaction</i>                                                 |
| SAP                 | Statistischer Analyseplan                                                                               |
| SD                  | Stabile Erkrankung ( <i>Stable Disease</i> )                                                            |
| SD                  | Standardabweichung ( <i>Standard Deviation</i> )                                                        |
| SGB                 | Sozialgesetzbuch                                                                                        |
| SMQs                | Standardised MedDRA Queries                                                                             |
| SOC                 | <i>Standard of Care</i>                                                                                 |
| SOC                 | <i>System Organ Class</i> nach MedDRA                                                                   |
| SOS                 | Sinusoidales Obstruktionssyndrom                                                                        |
| SPD                 | Summe der Produkte der Durchmesser                                                                      |
| STE                 | <i>Surrogate Threshold Effects</i>                                                                      |
| STROBE              | <i>Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology</i>                             |
| SUE                 | Schwerwiegendes UE                                                                                      |
| t <sub>1/2</sub>    | Halbwertszeit                                                                                           |
| TKI                 | Tyrosinkinase-Inhibitor                                                                                 |
| T <sub>max</sub>    | Zeit bis zum Erreichen der maximalen Blutkonzentration                                                  |

| Abkürzung                 | Bedeutung                                                                                                                                                                           |
|---------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| TREND                     | <i>Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design</i>                                                                                                              |
| t(X:X)                    | Translokation                                                                                                                                                                       |
| UE                        | Unerwünschtes Ereignis                                                                                                                                                              |
| ULN                       | Obere Grenze des Normalwerts ( <i>Upper Limit of Normal</i> )                                                                                                                       |
| VerfO                     | Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses                                                                                                                                 |
| Verordnung (EU) 2021/2282 | Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU |
| VHR                       | Sehr hohes Risiko ( <i>Very High Risk</i> )                                                                                                                                         |
| VOD                       | Veno-okklusive Erkrankung ( <i>Veno-occlusive Disease</i> )                                                                                                                         |
| V <sub>ss</sub>           | Verteilungsvolumen im <i>Steady-State</i>                                                                                                                                           |
| WBC                       | Mediane Leukozytenzahl ( <i>White Blood Cell Count</i> )                                                                                                                            |
| WHO                       | Weltgesundheitsorganisation ( <i>World Health Organization</i> )                                                                                                                    |
| z.B.                      | Zum Beispiel                                                                                                                                                                        |
| ZNS                       | Zentrales Nervensystem                                                                                                                                                              |
| zVT                       | Zweckmäßige Vergleichstherapie                                                                                                                                                      |

#### 4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

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

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

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

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

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

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

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



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

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

#### 4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Besponsa<sup>®</sup> ist indiziert als Monotherapie für die Behandlung von Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen ab 1 Jahr mit rezidivierter oder refraktärer (r/r) *Cluster of Differentiation 22* (CD22)-positiver B-Vorläufer-ALL (Akuter Lymphatischer Leukämie). Patientinnen und Patienten mit Philadelphia-Chromosom-positiver (Ph<sup>+</sup>) rezidivierter oder refraktärer B-Vorläufer-ALL sollten eine vorhergehende erfolglose Behandlung mit mindestens 1 Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI) aufweisen. Bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten ist die Behandlung angezeigt beim ersten Rezidiv nach allogener (allo-) hämatopoetischer Stammzelltransplantation (HSZT); nach jedem ersten Rezidiv bei Kindern und Jugendlichen mit sehr hohem Risiko (*Very High Risk*, VHR); nach einem zweiten oder weiteren Rezidiv; und bei denen mit refraktärer Erkrankung. Patientinnen und Patienten mit Ph<sup>+</sup> Erkrankung sollten alle relevanten *Breakpoint Cluster Region - Abelson murine Leukemia* (BCR-ABL)-gerichtete Behandlungsoptionen ausgeschöpft haben (1).

Das vorliegende Dossier befasst sich mit der Indikationserweiterung für Kinder und Jugendliche ab 1 Jahr mit r/r CD22-positiver B-Vorläufer ALL.

#### Fragestellung

Bei Inotuzumab ozogamicin (Besponsa<sup>®</sup>) handelt es sich um einen Wirkstoff zur Behandlung eines seltenen Leidens gemäß der Anerkennung des Orphan Drug Status in der Europäischen Union (EU) vom 07.06.2013 (EU/3/13/1127) sowie Artikel 3 der Verordnung (Europäische Gemeinschaft [EG]) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates der EU vom 16.12.1999 (2, 3).

Der medizinische Nutzen und medizinische Zusatznutzen von Inotuzumab ozogamicin gilt durch die Zulassung, die durch die Europäische Kommission am 06.05.2026 vergeben wurde, gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V Abs. 1 Satz 10 Halbsatz (Halbs.) 2 SGB V, als belegt. Die Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Inotuzumab ozogamicin im zugelassenen Anwendungsgebiet basiert auf den pivotalen zulassungsbegründenden Studien ITCC-059 und INO-Ped-ALL-1. Die ITCC-059-Studie ist eine multizentrische, europäische, einarmige, multikohortenbasierte und offene Phase-I/II-Studie. Die INO-Ped-ALL-1-Studie wurde ebenfalls als einarmige, offene, multizentrische Studie konzipiert, jedoch ausschließlich in Japan durchgeführt.

Die Fragestellung für das vorliegende Modul 4A ist die Bewertung der Wahrscheinlichkeit und des Ausmaßes des Zusatznutzens hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte für die Behandlung der r/r B-Vorläufer-ALL durch Inotuzumab ozogamicin bei Kindern und Jugendlichen ab 1 Jahr bis 17 Jahren.

### Patientenpopulation

Es wird die Population der Kinder und Jugendlichen (ab 1 Jahr bis 17 Jahren) betrachtet, die entweder auf eine vorausgegangene Behandlung der B-Vorläufer-ALL nicht ansprachen und somit unter einer refraktären B-Vorläufer-ALL leiden, oder bei denen nach einem anfänglichen Therapieansprechen ein Wiederauftreten der Krankheit erfolgte und die somit unter einer rezidierten B-Vorläufer-ALL leiden, diese umfasst Patientinnen und Patienten mit erstem Rezidiv nach alloHSZT oder mit einer VHR-Erkrankung sowie mit zweitem oder weiterem Rezidiv. Berücksichtigt werden dabei sowohl Patientinnen und Patienten mit einer Ph<sup>-</sup>- als auch mit einer Ph<sup>+</sup> r/r B-Vorläufer-ALL, wobei bei Ph<sup>+</sup>-positiver Erkrankung alle relevanten BCR-ABL-gerichteten Behandlungsoptionen ausgeschöpft sein sollten.

### Intervention

Die Intervention besteht aus der intravenösen Gabe von Inotuzumab ozogamicin gemäß der Fachinformation. Für den 1. Zyklus beträgt die empfohlene Gesamtdosis 1,8 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche (KOF). In den Folgezyklen erhalten Patientinnen und Patienten in Remission 1,5 mg/m<sup>2</sup> KOF, während Patienten ohne Remission weiterhin 1,8 mg/m<sup>2</sup> KOF pro Zyklus erhalten. Die Behandlung umfasst bis zu 6 Zyklen, mit einem empfohlenen Abbruch nach 3 Zyklen bei ausbleibender Remission. Kinder und Jugendliche mit bevorstehender HSZT, die nach 2 Zyklen keine Remission mit negativem Minimale Resterkrankungs (*Minimal Residual Disease*, MRD)-Status erreichen, erhalten maximal einen weiteren Zyklus mit 1,5-1,8 mg/m<sup>2</sup> KOF.

### Zweckmäßige Vergleichstherapie

Inotuzumab ozogamicin ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (3), bei welchem es nicht der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf (4, 5).

### Endpunkte

Unter Berücksichtigung der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität und Verträglichkeit erfolgt die Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens anhand von patientenrelevanten Endpunkten.

### Studientypen

Randomisierte, kontrollierte Studien (*Randomized Controlled Trial*, RCT) liefern die größte Ergebnissicherheit. Da es sich bei den zulassungsbegründenden Studien ITCC-059 und INO-Ped-ALL-1 um einarmige, offene Studien handelt, werden Recherchen nach RCT und weiteren Untersuchungen durchgeführt, um die bestmögliche Evidenz für die Beantwortung der Fragestellung zu Grunde zu legen.

### **Datenquellen**

Bei Inotuzumab ozogamicin handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens. Der medizinische Nutzen und medizinische Zusatznutzen von Inotuzumab ozogamicin gilt durch die Zulassung als belegt. Die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens erfolgt auf Grundlage der ITCC-059-, sowie der INO-Ped-ALL-1-Studie, die die Zulassung begründen.

Ergänzend wurde eine systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt, um relevante Primärliteratur zu Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (RCTs und weitere Untersuchungen) zu identifizieren und eine vollständige Darstellung der verfügbaren Evidenz sicherzustellen (Suchzeitpunkt: 16.04.2026). Die Recherche erfolgte über die Suchoberfläche OVID in den Datenbanken *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE), *Excerpta Medica Database* (EMBASE) und *Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CENTRAL). Dabei wurde die Suchstrategie jeweils an die spezifischen Anforderungen der einzelnen Datenbanken angepasst. Das Suchprofil wurde auf Kinder und Jugendliche (OVID Children Filter; Broad), sowie auf englisch- und deutschsprachige Literatur begrenzt. Des Weiteren wurden keine Einschränkungen in Anbetracht des Studientyps vorgenommen.

Zur Identifizierung relevanter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel, die für die Ergebnisdarstellung in Abschnitt 4.3.1 (RCT) und Abschnitt 4.3.2.3 (weitere Untersuchungen) herangezogen werden, wurde eine ergänzende Recherche durchgeführt. Diese erfolgte in den Studienregistern *ClinicalTrials.gov*, *European Union Clinical Trials Register* (EU-CTR), *Clinical Trials Information System* (CTIS), dem Suchportal *International Clinical Trials Registry Platform* (ICTRP) der Weltgesundheitsorganisation (*World Health Organization*, WHO) sowie in den Studienergebnisdatenbanken *Clinical Data* der Europäischen Arzneimittel Agentur (*European Medicines Agency*, EMA) und dem Arzneimittelinformationssystem (AMIce) des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). Dabei wurden abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien berücksichtigt (Suchzeitpunkt: 17.04.2026). Die Recherche wurde individuell in jedem Studienregister durchgeführt und an die jeweiligen Eingabemöglichkeiten der Plattformen angepasst. Es wurden keine Einschränkungen vorgenommen.

### Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

#### Ein-/Ausschlusskriterien für Studien mit Inotuzumab ozogamicin (RCT)

Zunächst erfolgte die Suche nach RCTs mit den in Tabelle 4-1 beschriebenen Ein- und Ausschlusskriterien.

Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien der zu berücksichtigenden Studien (RCT)

| Kriterium                  | Einschlusskriterien                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Ausschlusskriterien                                                | Begründung                                                                                                                                                              |
|----------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Studien-population</b>  | Kinder und Jugendliche ab 1 Jahr mit rezidivierter, CD22-positiver B-Vorläufer-ALL, die ihr erstes Rezidiv nach einer alloHSZT oder mit einer VHR oder ihr zweites oder weiteres Rezidiv haben oder eine refraktäre Erkrankung haben. Bei einer Philadelphia-Chromosom positiven Erkrankung sollten alle relevanten BCR-ABL-gerichteten Behandlungsoptionen ausgeschöpft sein. | Studienpopulationen, die nicht dem AWG entsprechen.                | Teil des AWG von Inotuzumab ozogamicin gemäß Fachinformation (1).                                                                                                       |
| <b>Intervention</b>        | Therapie mit Inotuzumab ozogamicin (Besponsa®, PF-05208773).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Keine Therapie mit Inotuzumab ozogamicin (Besponsa®, PF-05208773). | Dosierung gemäß Fachinformation (1)                                                                                                                                     |
| <b>Vergleichs-therapie</b> | Keine Einschränkung.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Nicht zutreffend.                                                  | Bei Inotuzumab ozogamicin handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (3), bei dem keine zweckmäßige Vergleichstherapie zu bestimmen ist. |

| Kriterium                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Einschlusskriterien                                                                                                                                                                                                | Ausschlusskriterien                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Begründung                                                                                 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Endpunkte</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Patientenrelevante Endpunkte der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und/oder Verträglichkeit.                                                                            | Kein patientenrelevanter Endpunkt der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und/oder Verträglichkeit.                                                                                                                                                                                                           | Auswahl der Nutzendimensionen nach 5. Kapitel § 5 Abs. 2 der VerFO (4).                    |
| <b>Studientyp</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Randomisierte kontrollierte klinische Studien (RCT).                                                                                                                                                               | Alle anderen Studientypen Studien, die nicht randomisiert, nicht kontrolliert oder nicht interventionell sind.                                                                                                                                                                                                                                         | Gemäß 5. Kapitel §5 Abs. 3 der VerFO (4).                                                  |
| <b>Studiendauer</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Jegliche Studiendauer.                                                                                                                                                                                             | Nicht zutreffend.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Klinische Studien in onkologischen Anwendungsgebieten sind in der Regel ereignisgesteuert. |
| <b>Publikationstyp<sup>a</sup></b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Berichterstattung liefert ausreichende primär publizierte Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister oder Studienbericht verfügbar). | Berichterstattung liefert keine ausreichenden oder nicht primär publizierte Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. Narrative Review, Letter, Editorial, Errata, Note, Konferenz-Abstract oder -Publikation, Short Survey, unsystematische Übersichtsarbeit, Poster, Fallberichte, Registereinträge ohne berichtete Ergebnisse). | Ausreichende Datenverfügbarkeit; Methodik muss hinreichend detailliert beschrieben sein.   |
| <b>Sprache</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Englisch oder Deutsch.                                                                                                                                                                                             | Andere Sprache als Englisch oder Deutsch.                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Standardsprache der Publikationen und Sprache des vorliegenden Dossiers.                   |
| <p>a: Studienregistereinträge, die in der bibliografischen Literaturrecherche identifiziert werden, werden über den Ausschlussgrund Publikationstyp ausgeschlossen, da sie bereits im Rahmen der Studienregisterrecherche berücksichtigt werden.</p> <p>AWG: Anwendungsgebiet; CD22: <i>Cluster of Differentiation 22</i>; r/r B-Vorläufer-ALL: Rezidierte/refraktäre B-Vorläufer Akute lymphatische Leukämie; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; RCT: <i>Randomized Controlled Trial</i>; VerFO: Verfahrensordnung; z. B: Zum Beispiel; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> |                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                            |

#### Ein-/Ausschlusskriterien für Studien mit Inotuzumab ozogamicin (weitere Untersuchungen)

Neben RCT wurden auch weitere Untersuchungen gemäß der Ein- und Ausschlusskriterien in Tabelle 4-2 für die Beantwortung der Fragestellung in Betracht gezogen.

Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien der zu berücksichtigenden Studien (weitere Untersuchungen)

| Kriterium                 | Einschlusskriterien                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Ausschlusskriterien                                                                                                                          | Begründung                                                                                                                                                              |
|---------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Studienpopulation</b>  | Kinder und Jugendliche ab 1 Jahr mit rezidivierter, CD22-positiver B-Vorläufer-ALL, die ihr erstes Rezidiv nach einer alloHSZT oder mit einer VHR oder ihr zweites oder weiteres Rezidiv haben oder eine refraktäre Erkrankung haben. Bei einer Philadelphia-Chromosom positiven Erkrankung sollten alle relevanten BCR-ABL-gerichteten Behandlungsoptionen ausgeschöpft sein | Studienpopulationen, die nicht dem AWG entsprechen.                                                                                          | Teil des AWG von Inotuzumab ozogamicin gemäß Fachinformation (1)                                                                                                        |
| <b>Intervention</b>       | Therapie mit Inotuzumab ozogamicin (Besponsa®, PF-05208773).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Keine Therapie mit Inotuzumab ozogamicin (Besponsa®, PF-05208773).                                                                           | Dosierung gemäß Fachinformation (1).                                                                                                                                    |
| <b>Vergleichstherapie</b> | Keine Einschränkung.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Keine Einschränkung.                                                                                                                         | Bei Inotuzumab ozogamicin handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (3), bei dem keine zweckmäßige Vergleichstherapie zu bestimmen ist. |
| <b>Endpunkte</b>          | Patientenrelevante Endpunkte der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und/oder Verträglichkeit.                                                                                                                                                                                                                                       | Kein patientenrelevanter Endpunkt der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und/oder Verträglichkeit. | Auswahl der Nutzendimensionen nach 5. Kapitel § 5 Abs. 2 der VerfO (4).                                                                                                 |
| <b>Studientyp</b>         | Weitere Untersuchungen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Alle anderen Studientypen                                                                                                                    | Gemäß 5. Kapitel §5 Abs. 3 der VerfO (4).                                                                                                                               |
| <b>Studiendauer</b>       | Keine Einschränkung.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Keine Einschränkung.                                                                                                                         | Klinische Studien in onkologischen Anwendungsgebieten sind in der Regel ereignisgesteuert.                                                                              |

| Kriterium                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Einschlusskriterien                                                                                                                                                                                                | Ausschlusskriterien                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Begründung                                                                               |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Publikationstyp<sup>a</sup></b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Berichterstattung liefert ausreichende primär publizierte Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister oder Studienbericht verfügbar). | Berichterstattung liefert keine ausreichenden oder nicht primär publizierte Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. Narrative Review, Letter, Editorial, Errata, Note, Konferenz-Abstract oder -Publikation, Short Survey, unsystematische Übersichtsarbeit, Poster, Fallberichte, Registereinträge ohne berichtete Ergebnisse). | Ausreichende Datenverfügbarkeit; Methodik muss hinreichend detailliert beschrieben sein. |
| <b>Sprache</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Englisch oder Deutsch.                                                                                                                                                                                             | Andere Sprache als Englisch oder Deutsch.                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Standardsprache der Publikationen und Sprache des vorliegenden Dossiers.                 |
| <p>a: Studienregistereinträge, die in der bibliografischen Literaturrecherche identifiziert werden, werden über den Ausschlussgrund Publikationstyp ausgeschlossen, da sie bereits im Rahmen der Studienregisterrecherche berücksichtigt werden.</p> <p>AWG: Anwendungsgebiet; CD22: <i>Cluster of Differentiation 22</i>; r/r B-Vorläufer-ALL: Rezidierte/refraktäre B-Vorläufer Akute lymphatische Leukämie; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; Verfo: Verfahrensordnung; z. B.: Zum Beispiel; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> |                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                          |

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

Im vorliegenden Modul 4A werden die verwendeten Nachweise hinsichtlich ihrer Aussagekraft sowohl auf Studienebene als auch auf Ebene der betrachteten Endpunkte gemäß den Vorgaben in Anhang 4-F untersucht. Die Bewertung von Verzerrungsaspekten erfolgt anhand der zur Verfügung stehenden Informationen aus dem Studienprotokoll, dem Statistischen Analyseplan (SAP) sowie dem Studienbericht.

Da es sich bei den nutzenbewertungsrelevanten Studien ITCC-059 und INO-Ped-ALL-1 um einarmige Studien handelt, wurde entsprechend den Vorgaben in der Modulvorlage keine abschließende Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene vorgenommen.

## Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Die ALL ist die häufigste maligne Erkrankung im Kindesalter. Trotz einer günstigen Prognose bei der Erstdiagnose mit Heilungsraten von über 90 %, bleibt die Therapie der r/r ALL jedoch eine erhebliche Herausforderung (6). Etwa 20 % der Kinder erleiden ein Rezidiv, 2-3 % eine refraktäre Erkrankung – mit Heilungschancen von nur 30-40 % (7-9).

Die HSZT bleibt die einzige potenziell kurative Therapieoption, vorausgesetzt, eine Remission kann erreicht und ein passender Spender identifiziert werden (10-18). Daher liegt der Fokus bei der Behandlung der r/r B-Vorläufer-ALL auf der gezielten und effektiven Induktion einer Remission, um die Möglichkeit einer potenziell kurativen alloHSZT zu eröffnen. (10, 19).

Die derzeit verfügbaren therapeutischen Ansätze, darunter *Salvage*-Therapien mit Chemotherapie-Kombinationen, zeigen jedoch nur eine begrenzte Wirksamkeit. Die Behandlungsaussichten des konventionellen Therapieansatzes bleiben schlecht und der damit verbundene Zugang zur alloHSZT bleibt limitiert (9, 11, 20-26). Trotz intensiver *Salvage*-Chemotherapie liegt die Langzeit-Überlebensrate von Kindern mit rezidivierter ALL nur bei etwa 40 % (7, 27-29). Besonders entscheidend für eine Verbesserung der Überlebensprognose bleibt das Erreichen einer MRD-Negativität vor Transplantation (30). Viele Kinder und Jugendliche können jedoch aufgrund von Begleiterkrankungen, fehlenden Spendern oder fortgeschrittener Erkrankung nicht transplantiert werden (10-18, 31, 32).

Die verfügbaren Behandlungsoptionen, insbesondere hochdosierte Chemotherapien, sind komplex und gehen teils mit erheblichen Nebenwirkungen einher (33-40). Zudem können die durch Chemotherapie verursachten Schäden teilweise dauerhaft sein, was insbesondere bei Kindern und Jugendlichen schwerwiegende Folgen haben kann (41, 42). In Verbindung mit dem polysymptomatischen und vulnerablen Zustand der Kinder sind die Chemotherapie-assoziierten Nebenwirkungen mit einem verlängerten stationären Aufenthalt verbunden. Dies kann die ohnehin stark eingeschränkte Lebensqualität der Kinder und Jugendlichen zusätzlich negativ beeinflussen und stellt eine hohe Belastung für die gesamte Familie der Kinder und Jugendlichen dar (41, 43). Daraus ergibt sich ein dringender Bedarf an alternativen Therapieansätzen wie Immun- oder Gentherapien, die eine langanhaltende Remission ermöglichen könnten und die dauerhaften therapieassoziierten Schädigungen vermeiden.

Der medizinische Nutzen und medizinische Zusatznutzen von Inotuzumab ozogamicin gilt durch die Zulassung, gemäß § 35a SGB V Abs. 1 Satz 10 Halbs. 2 SGB V, als belegt. Die Quantifizierung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Inotuzumab ozogamicin im zugelassenen Anwendungsgebiet basiert auf den pivotalen einarmigen Studien ITCC-059 und INO-Ped-ALL-1.

In der nachfolgenden Tabelle 4-3 werden die Ergebnisse für jeden patientenrelevanten Endpunkt zusammengefasst und das Ausmaß des Zusatznutzens anhand dieser Ergebnisse bestimmt.

Die Ergebnisse der Studien werden auch im Kontext der Phase-III-Studie INO-VATE ALL diskutiert, in der die Wirksamkeit und Sicherheit von Inotuzumab ozogamicin im Vergleich zur Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes bei Erwachsenen mit r/r B-Vorläufer-ALL untersucht wurde. Auf Grundlage der Daten aus der INO-VATE ALL-Studie hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) für Erwachsene mit CD22-positiver r/r B-Vorläufer-ALL, die eine vorangegangene erfolglose Behandlung mit mindestens 1 TKI aufweisen, einen geringen Zusatznutzen von Inotuzumab ozogamicin gegenüber der Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes festgestellt (44).



Im vorliegenden Dossier werden aus der ITCC-059-Studie nur Ergebnisse von denjenigen Kindern und Jugendlichen dargestellt, die mit Inotuzumab ozogamicin in einer Dosis von  $1,8 \text{ mg/m}^2$  KOF entsprechend den Angaben in der Fachinformation behandelt wurden. Dies betrifft einen Teil der Patientinnen und Patienten in Stratum 1A (N=13) sowie alle Patientinnen und Patienten in der Phase 2-Kohorte (N=28).

Die Daten aus dem Supplemental Clinical Study Report (sCSR) mit fortgesetztem Follow-up (24 Monate) zum Datenschnitt vom 31.07.2025 bestätigen die im CSR berichteten Wirksamkeits- und Sicherheitsprofile. Es wurden keine neuen Sicherheitsrisiken identifiziert. Alle Unterschiede in der UE-Inzidenz sind durch die längere Nachbeobachtungszeit erklärbar. Die Bewertung des medizinischen Nutzens und des Zusatznutzens bleibt somit unverändert.

Tabelle 4-3: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse zum Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Inotuzumab ozogamicin (Studie ITCC-059 und INO-Ped-ALL-1)

| Endpunkt                                                                                                        | Studien                                                        |                                                          |                                              | Zusatznutzen<br>Ausmaß und<br>Wahrscheinlichkeit |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|----------------------------------------------|--------------------------------------------------|
|                                                                                                                 | ITCC-059<br>Stratum 1A <sup>a</sup><br>(N = 13)                | ITCC-059<br>Phase-2-Kohorte <sup>a</sup><br>(N = 28)     | INO-Ped-ALL-1<br>Gesamtpopulation<br>(N = 6) |                                                  |
| Mortalität                                                                                                      |                                                                |                                                          |                                              |                                                  |
| Gesamtüberleben (OS)                                                                                            |                                                                |                                                          |                                              | Nicht<br>quantifizier-<br>barer<br>Zusatznutzen  |
| Mediane Zeit bis zum Tod<br>in Monaten <sup>b</sup> ,<br>(%) [95 %-KI] <sup>f</sup>                             | 38,2 [4,8;<br>Nicht schätzbar]                                 | 14,8 [4,2;<br>Nicht schätzbar]                           | Nicht schätzbar <sup>c</sup>                 |                                                  |
| Überlebensrate nach ca.<br>6 Monaten <sup>d</sup> ,<br>(%) [95 %-KI] <sup>e</sup>                               | 76,2 [42,7; 91,7]                                              | 64,3 [43,8; 78,9]                                        | 83,3 [27,3; 97,5]                            |                                                  |
| Morbidität                                                                                                      |                                                                |                                                          |                                              |                                                  |
| Komplette Remissionsrate                                                                                        |                                                                |                                                          |                                              | Nicht<br>quantifizier-<br>barer<br>Zusatznutzen  |
| Patientinnen und Patienten<br>mit CR/CRi,<br>n/N (%) [95 %-KI] <sup>f</sup>                                     | 11/13 (84,6)<br>[-] <sup>m</sup>                               | 21/28 (75,0)<br>[-] <sup>m</sup>                         | 5/6 (83,33)<br>[35,88; 99,58]                |                                                  |
| Gesamtansprechrates                                                                                             |                                                                |                                                          |                                              |                                                  |
| Patientinnen und Patienten<br>mit CR/CRi/CRp, n/N (%)<br>[95 %-KI] [90 %-KI] <sup>f</sup><br>Einseitiger p-Wert | 11/13 (84,6)<br>[54,6; 98,1]<br>[59,0; 97,2]<br>- <sup>h</sup> | 22/28 (78,6)<br>[59,0; 91,7]<br>[62,0; 90,2]<br>< 0,0001 | - <sup>g</sup>                               |                                                  |
| Partielles Ansprechen (PR)                                                                                      |                                                                |                                                          |                                              |                                                  |
| Patientinnen und Patienten<br>mit PR, n/N (%)                                                                   | 0/13 (0,0)                                                     | 3/28 (10,7)                                              | 0/6 (0,0)                                    |                                                  |
| MRD-Negativitätsrate <sup>i</sup>                                                                               |                                                                |                                                          |                                              |                                                  |
| Patientinnen und Patienten<br>mit MRD-Negativität,<br>n/N (%) [95 %-KI] <sup>f</sup>                            | 9/11 (81,8)<br>[48,2; 97,7]                                    | 19/22 (86,4)<br>[65,1; 97,1]                             | 3/5 (60,00)<br>[14,66; 94,73]                |                                                  |
| Dauer des Ansprechens (DOR)                                                                                     |                                                                |                                                          |                                              |                                                  |
| Dauer des Ansprechens<br>(Monate) der Patientinnen<br>und Patienten,<br>Median [95 %-KI] <sup>j</sup>           | 13,9<br>[3,9; Nicht<br>schätzbar]                              | 7,6<br>[3,3; Nicht<br>schätzbar]                         | - <sup>g</sup>                               |                                                  |
| Direkte HSZT-Rate                                                                                               |                                                                |                                                          |                                              |                                                  |
| Patientinnen und Patienten<br>die nach der<br>Studienbehandlung eine<br>HSZT erhielten, n/N (%)                 | 5/13 (38,5)                                                    | 18/28 (64,3)                                             | 3/6 (50,0)                                   |                                                  |

| Endpunkt                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Studien                                         |                                                      |                                              | Zusatznutzen<br>Ausmaß und<br>Wahrscheinlichkeit |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|------------------------------------------------------|----------------------------------------------|--------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | ITCC-059<br>Stratum 1A <sup>a</sup><br>(N = 13) | ITCC-059<br>Phase-2-Kohorte <sup>a</sup><br>(N = 28) | INO-Ped-ALL-1<br>Gesamtpopulation<br>(N = 6) |                                                  |
| Ereignisfreies Überleben (EFS)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                 |                                                      |                                              | Nicht<br>quantifizier-<br>barer<br>Zusatznutzen  |
| Ereignisfreies Überleben (Monate) der Patientinnen und Patienten, Median [95 %-KI] <sup>j</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                    | 14,2<br>[2,1; Nicht<br>schätzbar]               | 6,7<br>[2,6; 13,5]                                   | - <sup>g</sup>                               |                                                  |
| Kumulative Inzidenz von Nichtansprechen oder Rezidiv (CIR) <sup>k</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                 |                                                      |                                              |                                                  |
| CIR von Patientinnen und Patienten, % [95 %-KI] <sup>l</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 48,72<br>[18,41; 73,67]                         | 42,86<br>[24,07; 60,41]                              | - <sup>g</sup>                               |                                                  |
| Verträglichkeit                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                 |                                                      |                                              |                                                  |
| UE – Gesamtraten                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                 |                                                      |                                              |                                                  |
| UE jeglichen Schweregrads, n/N (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 13/13 (100,0)                                   | 28/28 (100,0)                                        | 6/6 (100,0)                                  | Nicht<br>quantifizier-<br>barer<br>Zusatznutzen  |
| Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3), n/N (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 13/13 (100,0)                                   | 26/28 (92,8)                                         | 5/6 (83,3)                                   |                                                  |
| SUE, n/N (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 8/13 (61,5)                                     | 17/28 (60,7)                                         | 3/6 (50,0)                                   |                                                  |
| UE, die zum Therapieabbruch führten, n/N (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 6/13 (46,2)                                     | 4/28 (14,3)                                          | 1/6 (16,7)                                   |                                                  |
| UE von besonderem Interesse, n/N (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 13/13 (100,0)                                   | 28/28 (100,0)                                        | - <sup>n</sup>                               |                                                  |
| Datenschnitt ITCC-059: Stratum 1A: 30.09.2022; Phase-2-Kohorte: 07.10.2022<br>Datenschnitt INO-Ped-ALL-1: 08.02.2021                                                                                                                                                                                                                                               |                                                 |                                                      |                                              |                                                  |
| a: Die zur Nutzenbewertung in Abschnitt 4.3.2.3.3 dargestellten Ergebnisse beziehen sich auf die Studienpopulation gemäß Zulassung. Diese umfasst Patientinnen und Patienten aus Stratum 1A und der Phase-2-Kohorte, die mit Inotuzumab ozogamicin in einer Dosis von 1,8 mg/m <sup>2</sup> KOF entsprechend den Angaben in der Fachinformation behandelt wurden.  |                                                 |                                                      |                                              |                                                  |
| b: Das mediane OS wurde über die Kaplan-Meier Methode, sowie das dazugehörige KI über die Brookmeyer- und Crowley-Methode ermittelt.                                                                                                                                                                                                                               |                                                 |                                                      |                                              |                                                  |
| c: Aufgrund der geringen Anzahl an Teilnehmenden sowie der wenigen (bzw. fehlenden) Todesfälle in der INO-Ped-ALL-1 Studie war es nicht möglich, den 75. Perzentil-, Median- oder 25. Perzentilwert der Zeit bis zum Todesfall zu schätzen. Die begrenzte Datenlage erlaubt somit keine statistisch fundierte oder aussagekräftige Schätzung der Überlebenszeiten. |                                                 |                                                      |                                              |                                                  |
| d: Die Überlebensrate wurde in der ITCC-059 Studie nach 6 Monaten und in der INO-Ped-ALL-1 Studie nach 180 Tagen angegeben.                                                                                                                                                                                                                                        |                                                 |                                                      |                                              |                                                  |
| e: KI wird unter Verwendung einer Log-(Log-)Transformation nach der Greenwood-Formel berechnet.                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                 |                                                      |                                              |                                                  |
| f: KI berechnet nach der exakten (Clopper-Pearson-) Methode auf Basis der Binomialverteilung.                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                 |                                                      |                                              |                                                  |
| g: In der INO-Ped-ALL-1 Studie wurden keine Daten zu den Endpunkten Gesamtansprechen, DOR, EFS und CIR erhoben.                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                 |                                                      |                                              |                                                  |
| h: Der einseitige p-Wert wurde für Stratum 1A nicht berechnet.                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                 |                                                      |                                              |                                                  |
| i: MRD-Negativität wird gemäß RQ-PCR definiert als < 1x10 <sup>-4</sup> leukämische Blasten pro kernhaltiger Zelle.                                                                                                                                                                                                                                                |                                                 |                                                      |                                              |                                                  |
| j: Median und KI bestimmt nach der Brookmeyer-Crowley-Log(-Log)-Transformationsmethode                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                 |                                                      |                                              |                                                  |
| k: CIR am Ende von Monat 12                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                 |                                                      |                                              |                                                  |

| Endpunkt                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Studien                                         |                                                      |                                              | Zusatznutzen<br>Ausmaß und<br>Wahrscheinlichkeit |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|------------------------------------------------------|----------------------------------------------|--------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | ITCC-059<br>Stratum 1A <sup>a</sup><br>(N = 13) | ITCC-059<br>Phase-2-Kohorte <sup>a</sup><br>(N = 28) | INO-Ped-ALL-1<br>Gesamtpopulation<br>(N = 6) |                                                  |
| <p>l: KI bestimmt basierend auf der Delta-Methode unter Verwendung eine Log(-log)-Transformation</p> <p>m: Das KI wurde nicht berechnet, da der prozentuale Anteil post hoc basierend auf der Anzahl der Ereignisse bestimmt wurde.</p> <p>n: In der INO-Ped-ALL-1 Studie wurde keine Gesamtrate der UEs von besonderem Interesse erfasst.</p> <p>CIR: Kumulative Inzidenz von Nichtansprechen oder Rezidiv; CR: Komplette Remission; CRi: Komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Regeneration; CRp: Komplette Remission mit unvollständiger Thrombozyten Erholung; CTCAE: <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>; DOR: Dauer es Ansprechens; EFS: Ereignisfreies Überleben; HSZT: Hämatopoetische Stammzelltransplantation; KI: Konfidenzintervall; MRD: Minimale Resterkrankung; n: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl eingeschlossener Patientinnen und Patienten in der Analyse; PR: Partielles Ansprechen; RQ-PCR: <i>Real-time quantitative Polymerase Chain Reaction</i></p> |                                                 |                                                      |                                              |                                                  |

### Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

In den einarmigen zulassungsbegründenden Studien ITCC-059 und INO-Ped-ALL-1 wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Inotuzumab ozogamicin bei Kindern und Jugendlichen mit einer r/r B-Vorläufer-ALL untersucht. Die r/r B-Vorläufer-ALL ist eine lebensbedrohliche Erkrankung, bei der das Gesamtüberleben ein zentraler klinischer Endpunkt ist. In der ITCC-059-Studie wurde ein medianes Gesamtüberleben (*Overall Survival*, OS) von bis zu 38,2 Monaten bei den stark vorbelasteten Kindern und Jugendlichen beobachtet, was auf eine langanhaltende Krankheitskontrolle und ein potenziell längeres Überleben unter der Inotuzumab ozogamicin Monotherapie hinweist. Die Überlebensraten nach 6 Monaten lagen in den hier untersuchten Studien bei 64,3 % bis 83,3 %. Bei den Kindern und Jugendlichen decken sich die Daten des OS mit denen der Erwachsenenpopulation und stellen somit im Vergleich zur *Standard of Care* (SOC)-Chemotherapie eine deutliche Verbesserung dar.

Die komplette Remissionsrate (komplette Remission [CR]/komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Regeneration [CRi]) ist ein wichtiger prognostischer Faktor und wurde in der ITCC-059-Studie mit bis zu 84,6 % und in der INO-Ped-ALL-1-Studie mit 83,33 % dokumentiert. Die Gesamtansprechrate (*Overall Response Rate*, ORR) lag in der ITCC-059-Studie bei bis zu 84,6 %, was die Effektivität von Inotuzumab ozogamicin zur Krankheitskontrolle unterstreicht. Die MRD-Negativitätsrate, ein entscheidender Parameter für die Langzeitprognose, lag in der INO-Ped-ALL-1-Studie bei 60 %, sowie in der ITCC-059-Studie bei bis zu 86,4 %, und zeigt die Fähigkeit der Therapie, leukämische Restzellen effektiv zu eliminieren. In der ITCC-059-Studie konnten 38,5 % der Kinder und Jugendlichen in Stratum 1A und 64,3 % in der Phase-2-Kohorte einer HSZT zugeführt werden. In der INO-Ped-ALL-1-Studie lag die „Direkte HSZT-Rate“ bei 50 %. Diese Ergebnisse zeigen, dass Inotuzumab ozogamicin durch die Erzielung einer stabilen Remission und eines MRD-negativen Status die Voraussetzungen für eine Transplantation bei einem erheblichen Anteil der Patientinnen und Patienten in später Therapielinie ermöglicht.

Die Dauer des Ansprechens (*Duration of Response*, DOR) und das ereignisfreie Überleben (EFS) verdeutlichen die nachhaltige Wirksamkeit von Inotuzumab ozogamicin in den schwer therapierbaren Patientinnen und Patienten. In der ITCC-059-Studie betrug die mediane DOR bis zu 13,9 Monate, während das mediane EFS bis zu 14,2 Monate erreichte. Demnach blieb ein Drittel der Patientinnen und Patienten langfristig ohne Rezidiv oder Progression. Die kumulative Inzidenz von Nichtansprechen oder Rezidiven (*Cumulative Incidence of Non-Response or Relapse*, CIR) lag nach 12 Monaten bei 42,86 % bzw. 48,72 %, was auf eine langfristige Krankheitskontrolle für den Großteil der Kinder und Jugendlichen hindeutet.

Hinsichtlich der Verträglichkeit zeigt Inotuzumab ozogamicin dank seiner zielgerichteten Wirkweise ein im Vergleich zu konventionellen Chemotherapien deutlich verbessertes Sicherheitsprofil. Häufige Unerwünschte Ereignisse (UEs) betrafen vor allem hämatologische und gastrointestinale Nebenwirkungen, die jedoch im Kontext der Grunderkrankung und Vorbehandlung der Patientinnen und Patienten zu erwarten sind. Das Risiko für ein Venookklusives Erkrankungs (*Veno-occlusive Disease*, VOD)-Ereignis ist unter der Behandlung mit Inotuzumab ozogamicin allerdings im Vergleich zu Standard-Chemotherapeutika bei r/r B-Vorläufer-ALL Patientinnen und Patienten signifikant erhöht. Ein besonderes Augenmerk liegt hier auf Kindern und Jugendlichen, die Inotuzumab ozogamicin als Konsolidierungstherapie vor einer HSZT erhalten. Die VOD-Rate nach einer alloHSZT war in der Phase-2-Kohorte der ITCC-059-Studie mit 27,8 % und in der Gesamtpopulation der INO-Ped-ALL-1-Studie mit 33,3 % höher als in der Erwachsenenpopulation. Diese erhöhte Rate bei Kindern und Jugendlichen ist auf die stärkere Vorbehandlung und die höhere Rate an vorangegangenen Stammzelltransplantationen zurückzuführen. Dennoch war die nicht-rezidivbedingte Mortalitätsrate nach HSZT zwischen der pädiatrischen und der erwachsenen Population vergleichbar und betrug 27 %. Folglich zeigen die Sicherheitsdaten keine neuen Signale im Vergleich zur Erwachsenenpopulation und sind durch präventive Maßnahmen gut handhabbar.

Inotuzumab ozogamicin bietet folglich eine vielversprechende Therapieoption für Kinder und Jugendliche mit einer r/r B-ALL. Die Behandlung ermöglicht eine hohe Remissionsrate, eine effektive Krankheitskontrolle und die Vorbereitung auf eine alloHSZT. Dies eröffnet selbst schwer behandelbaren Fällen eine potenziell kurative Perspektive. Die Ergebnisse der Studien zeigen, dass Inotuzumab ozogamicin die Behandlungsqualität bei dieser lebensbedrohlichen Erkrankung erheblich verbessert. Mit der Zulassungserweiterung von Inotuzumab ozogamicin für Kinder und Jugendliche mit einer r/r B-Vorläufer-ALL steht nun auch dieser vulnerablen Patientenpopulation eine wirksame und gut verträgliche Therapieoption zur Verfügung, mit der ein relevanter therapeutischer Bedarf für pädiatrische Patienten und Patientinnen gedeckt werden kann. Auf Basis der verfügbaren Evidenz lässt sich ein **nicht quantifizierbarer Zusatznutzen** von Inotuzumab ozogamicin ableiten.

## 4.2 Methodik

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

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

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

### 4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

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

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

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

Bei Inotuzumab ozogamicin (Besponsa®) handelt es sich um einen Wirkstoff zur Behandlung eines seltenen Leidens gemäß der Anerkennung des Orphan Drug Status in der EU vom 07.06.2013 (EU/3/13/1127) sowie Artikel 3 der Verordnung EG Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates der EU vom 16.12.1999 (2, 3).

Der medizinische Nutzen und medizinische Zusatznutzen von Inotuzumab ozogamicin gilt durch die Zulassung, die durch die Europäische Kommission am 06.05.2026 vergeben wurde, gemäß § 35a SGB V Abs. 1 Satz 10 Halbs. 2 SGB V, als belegt. Die Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Inotuzumab ozogamicin im zugelassenen Anwendungsgebiet basiert auf den pivotalen zulassungsbegründenden Studien ITCC-059 und INO-Ped-ALL-1. Die ITCC-059-Studie ist eine multizentrische, europäische, einarmige, multikohortenbasierte und offene Phase-I/II-Studie. Die INO-Ped-ALL-1-Studie wurde ebenfalls als einarmige, offene, multizentrische Studie konzipiert, jedoch ausschließlich in Japan durchgeführt.

Die Fragestellung für das vorliegende Modul 4A ist die Bewertung der Wahrscheinlichkeit und des Ausmaßes des Zusatznutzens hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte für die Behandlung der r/r B-Vorläufer-ALL durch Inotuzumab ozogamicin bei Kindern und Jugendlichen ab 1 Jahr bis 17 Jahren.

#### Patientenpopulation

Es wird die Population der Kinder und Jugendlichen (ab 1 Jahr bis 17 Jahren) betrachtet, die entweder auf eine vorausgegangene Behandlung der B-Vorläufer-ALL nicht ansprachen und somit unter einer refraktären B-Vorläufer-ALL leiden, oder bei denen nach einem anfänglichen Therapieansprechen ein Wiederauftreten der Krankheit erfolgte und die somit unter einer rezidierten B-Vorläufer-ALL leiden, diese umfasst Patientinnen und Patienten mit erstem Rezidiv nach alloHSZT oder mit einer VHR-Erkrankung sowie mit zweitem oder weiterem Rezidiv. Berücksichtigt werden dabei sowohl Patientinnen und Patienten mit einer Ph<sup>-</sup>- als auch mit einer Ph<sup>+</sup> r/r B-Vorläufer-ALL, wobei bei Ph<sup>+</sup>-positiver Erkrankung alle relevanten BCR-ABL-gerichteten Behandlungsoptionen ausgeschöpft sein sollten.

#### Intervention

Inotuzumab ozogamicin ist indiziert als Monotherapie zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen (ab 1 Jahr bis 17 Jahren) mit r/r B-Vorläufer ALL. Die Intervention besteht somit aus der intravenösen Infusion von Inotuzumab ozogamicin entsprechend der Fachinformation.

Für den 1. Zyklus beträgt gemäß Fachinformation die empfohlene Gesamtdosis Inotuzumab ozogamicin für alle Patienten und Patientinnen 1,8 mg/m<sup>2</sup> KOF pro Zyklus, verabreicht in 3 aufgeteilten Dosierungen an Tag 1 (0,8 mg/m<sup>2</sup> KOF), Tag 8 (0,5 mg/m<sup>2</sup> KOF) und Tag 15 (0,5 mg/m<sup>2</sup> KOF).

Für die darauffolgenden Zyklen beträgt die empfohlene Gesamtdosis Inotuzumab ozogamicin für Patienten und Patientinnen, die eine CR/CRi erreicht haben, 1,5 mg/m<sup>2</sup> KOF pro Zyklus, verabreicht in 3 aufgeteilten Dosierungen an Tag 1 (0,5 mg/m<sup>2</sup>), Tag 8 (0,5 mg/m<sup>2</sup>) und



Tag 15 (0,5 mg/m<sup>2</sup>). Für Patienten und Patientinnen, die bisher keine CR oder CRi erreicht haben, betrug die Gesamtdosis 1,8 mg/m<sup>2</sup> KOF pro Zyklus, verabreicht in 3 aufgeteilten Dosierungen an Tag 1 (0,8 mg/m<sup>2</sup>), Tag 8 (0,5 mg/m<sup>2</sup>) und Tag 15 (0,5 mg/m<sup>2</sup>).

Wenn Patienten und Patientinnen mit bevorstehender HSZT (*Behandlungssituation 1*) nach 2 Therapiezyklen keine CR oder CRi einschließlich negativer MRD erreicht haben, kann maximal 1 weiterer Therapiezyklus mit 1,5 mg/m<sup>2</sup> bis 1,8 mg/m<sup>2</sup> KOF Inotuzumab ozogamicin erwogen werden (1).

Patienten und Patientinnen ohne bevorstehende HSZT (*Behandlungssituation 2*), die aber innerhalb der ersten 3 Therapiezyklen eine CR oder CRi erreichen, können nach Erhalt der ersten 3 Therapiezyklen gegebenenfalls (ggf.) weitere Behandlungszyklen, insgesamt bis zu maximal 6 Zyklen, mit einer Dosierung von 1,5 mg/m<sup>2</sup> KOF Inotuzumab ozogamicin erhalten (1). Für Patienten und Patientinnen, die innerhalb von 3 Behandlungszyklen keine Remission erreichen, wird empfohlen, die Therapie nach Zyklus 3 abubrechen.

### Zweckmäßige Vergleichstherapie

Inotuzumab ozogamicin ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (3), für das keine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt werden muss (4, 5). Der medizinische Zusatznutzen von Inotuzumab ozogamicin gilt bereits durch die Zulassung als belegt und das Ausmaß des Zusatznutzens wird einzig auf Basis der einarmigen pivotalen Zulassungsstudien ITCC-059 und INO-Ped-ALL-1 bestimmt.

### Endpunkte

Unter Berücksichtigung der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität und Verträglichkeit erfolgt die Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens anhand von patientenrelevanten Endpunkten.

Im vorliegenden Modul 4 werden die Ergebnisse der Studien ITCC-059 und INO-Ped-ALL-1 deskriptiv für folgende patientenrelevante Endpunkte dargestellt (Tabelle 4-4).

Tabelle 4-4: Übersicht der in dieser Nutzenbewertung betrachteten patientenrelevanten Endpunkte

| Nutzendimension   | Endpunkte                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|-------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Mortalität</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesamtüberleben (<i>Overall Survival</i>, OS)</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>Morbidität</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Komplette Remissionsrate (CR/CRi, CR und CRi)</li> <li>• Gesamtansprechrate (CR+CRi+CRp)</li> <li>• Partielles Ansprechen (PR)</li> <li>• Minimale Resterkrankung (MRD)-Negativitätsrate</li> <li>• Dauer des Ansprechens (DOR)</li> <li>• Direkte HSZT-Rate</li> <li>• Ereignisfreies Überleben (EFS)</li> <li>• Kumulative Inzidenz von Nichtansprechen oder Rezidiv (CIR)</li> </ul> |

| Nutzendimension                                       | Endpunkte                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität<sup>a</sup></b> | -                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Verträglichkeit</b>                                | <ul style="list-style-type: none"> <li>• UE jeglichen Schweregrads <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Gesamtrate</li> <li>○ Häufige UE nach <i>System Organ Class</i> (SOC) und bevorzugter Bezeichnung (<i>Preferred Term</i>, PT), die bei mindestens 10 % der Patienten und Patientinnen in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind.</li> </ul> </li> <li>• Schwere UE (CTCAE Grad <math>\geq 3</math>) <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Gesamtrate</li> <li>○ Häufige schwere UE nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Patienten und Patientinnen in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind</li> </ul> </li> <li>• Schwerwiegende UE (SUE) <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Gesamtrate</li> <li>○ Häufige SUE nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Patienten und Patientinnen in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind</li> </ul> </li> <li>• UE, die zum Therapieabbruch führten <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Gesamtrate</li> <li>○ Darstellung nach SOC und PT</li> </ul> </li> <li>• UE von besonderem Interesse <ul style="list-style-type: none"> <li>○ VOD</li> <li>○ Gesamtrate</li> <li>○ Darstellung nach Cluster und PT</li> </ul> </li> </ul> |

a In der Nutzendimension Gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden in den Zulassungsstudien ITCC-059 und INO-Ped-ALL-1 keine Endpunkte erhoben.

CIR: Kumulative Inzidenz von Nichtansprechen oder Rezidiv; CR: Komplette Remission; CRi: Komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Erholung; CRp: Komplette Remission mit unvollständiger Thrombozyten Erholung ; CTCAE: *Common Terminology Criteria for Adverse Events*; DOR: Dauer des Ansprechens; EFS: Ereignisfreies Überleben; HSZT: Hämatopoetische Stammzelltransplantation; MRD: Minimale Resterkrankung; OS: Gesamtüberleben; PR: Partielles Ansprechen; PT: *Preferred Term*; UE: Unerwünschte Ereignisse; SOC: *System Organ Class*; SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; AESI: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse; VOD: Veno-okklusive Erkrankung

### Studientypen

RCT liefern die größte Ergebnissicherheit. Da es sich bei den Zulassungsstudien ITCC-059 und INO-Ped-ALL-1 um einarmige, offene Studien handelt, werden Recherchen nach RCT und weiteren Untersuchungen durchgeführt, um die bestmögliche Evidenz für die Beantwortung der Fragestellung zu Grunde zu legen.

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

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

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

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

##### Ein-/Ausschlusskriterien für Studien mit Inotuzumab ozogamicin (RCT)

Zunächst erfolgte die Suche nach RCTs mit den in Tabelle 4-5 beschriebenen Ein- und Ausschlusskriterien.

Tabelle 4-5: Ein- und Ausschlusskriterien der zu berücksichtigenden Studien (RCT)

| Kriterium                 | Einschlusskriterien                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Ausschlusskriterien                                                | Begründung                                                        |
|---------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|
| <b>Studien-population</b> | Kinder und Jugendliche ab 1 Jahr mit rezidivierter, CD22-positiver B-Vorläufer-ALL, die ihr erstes Rezidiv nach einer alloHSZT oder mit einer VHR oder ihr zweites oder weiteres Rezidiv haben oder eine refraktäre Erkrankung haben. Bei einer Philadelphia-Chromosom positiven Erkrankung sollten alle relevanten BCR-ABL-gerichteten Behandlungsoptionen ausgeschöpft sein. | Studienpopulationen, die nicht dem AWG entsprechen.                | Teil des AWG von Inotuzumab ozogamicin gemäß Fachinformation (1). |
| <b>Intervention</b>       | Therapie mit Inotuzumab ozogamicin (Besponsa®, PF-05208773).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Keine Therapie mit Inotuzumab ozogamicin (Besponsa®, PF-05208773). | Dosierung gemäß Fachinformation (1)                               |

| Kriterium                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Einschlusskriterien                                                                                                                                                                                                | Ausschlusskriterien                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Begründung                                                                                                                                                              |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Vergleichs-therapie</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Keine Einschränkung.                                                                                                                                                                                               | Keine Einschränkung.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Bei Inotuzumab ozogamicin handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (3), bei dem keine zweckmäßige Vergleichstherapie zu bestimmen ist. |
| <b>Endpunkte</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Patientenrelevante Endpunkte der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und/oder Verträglichkeit.                                                                            | Kein patientenrelevanter Endpunkt der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und/oder Verträglichkeit.                                                                                                                                                                                                           | Auswahl der Nutzen-dimensionen nach 5. Kapitel § 5 Abs. 2 der VerfO (4).                                                                                                |
| <b>Studientyp</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Randomisierte kontrollierte klinische Studien (RCT).                                                                                                                                                               | Alle anderen Studientypen Studien, die nicht randomisiert, nicht kontrolliert oder nicht interventionell sind.                                                                                                                                                                                                                                         | Gemäß 5. Kapitel §5 Abs. 3 der VerfO (4).                                                                                                                               |
| <b>Studiendauer</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Keine Einschränkung.                                                                                                                                                                                               | Keine Einschränkung.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Klinische Studien in onkologischen Anwendungsgebieten sind in der Regel ereignisgesteuert.                                                                              |
| <b>Publikationstyp<sup>a</sup></b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Berichterstattung liefert ausreichende primär publizierte Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister oder Studienbericht verfügbar). | Berichterstattung liefert keine ausreichenden oder nicht primär publizierte Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. Narrative Review, Letter, Editorial, Errata, Note, Konferenz-Abstract oder -Publikation, Short Survey, unsystematische Übersichtsarbeit, Poster, Fallberichte, Registereinträge ohne berichtete Ergebnisse). | Ausreichende Daten-verfügbarkeit; Methodik muss hinreichend detailliert beschrieben sein.                                                                               |
| <b>Sprache</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Englisch oder Deutsch.                                                                                                                                                                                             | Andere Sprache als Englisch oder Deutsch.                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Standardsprache der Publikationen und Sprache des vorliegenden Dossiers.                                                                                                |
| <p>a: Studienregistereinträge, die in der bibliografischen Literaturrecherche identifiziert werden, werden über den Ausschlussgrund Publikationstyp ausgeschlossen, da sie bereits im Rahmen der Studienregisterrecherche berücksichtigt werden.</p> <p>AWG: Anwendungsgebiet; CD22: <i>Cluster of Differentiation 22</i>; r/r B-Vorläufer-ALL: Rezidierte/refraktäre B-Vorläufer Akute lymphatische Leukämie; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; RCT: <i>Randomized Controlled Trial</i>; VerfO: Verfahrensordnung; z. B: Zum Beispiel; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> |                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                         |

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien mit Inotuzumab ozogamicin (weitere Untersuchungen)

Neben RCT wurden auch weitere Untersuchungen gemäß der Ein- und Ausschlusskriterien in Tabelle 4-6 für die Beantwortung der Fragestellung in Betracht gezogen.

Tabelle 4-6: Ein- und Ausschlusskriterien der zu berücksichtigenden Studien (weitere Untersuchungen)

| Kriterium                 | Einschlusskriterien                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Ausschlusskriterien                                                                                                                          | Begründung                                                                                                                                                              |
|---------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Studienpopulation</b>  | Kinder und Jugendliche ab 1 Jahr mit rezidivierter, CD22-positiver B-Vorläufer-ALL, die ihr erstes Rezidiv nach einer alloHSZT oder mit einer VHR oder ihr zweites oder weiteres Rezidiv haben oder eine refraktäre Erkrankung haben. Bei einer Philadelphia-Chromosom positiven Erkrankung sollten alle relevanten BCR-ABL-gerichteten Behandlungsoptionen ausgeschöpft sein | Studienpopulationen, die nicht dem AWG entsprechen.                                                                                          | Teil des AWG von Inotuzumab ozogamicin gemäß Fachinformation (1)                                                                                                        |
| <b>Intervention</b>       | Therapie mit Inotuzumab ozogamicin (Besponsa®, PF-05208773).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Keine Therapie mit Inotuzumab ozogamicin (Besponsa®, PF-05208773).                                                                           | Dosierung gemäß Fachinformation (1).                                                                                                                                    |
| <b>Vergleichstherapie</b> | Keine Einschränkung.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Keine Einschränkung.                                                                                                                         | Bei Inotuzumab ozogamicin handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (3), bei dem keine zweckmäßige Vergleichstherapie zu bestimmen ist. |
| <b>Endpunkte</b>          | Patientenrelevante Endpunkte der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und/oder Verträglichkeit.                                                                                                                                                                                                                                       | Kein patientenrelevanter Endpunkt der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und/oder Verträglichkeit. | Auswahl der Nutzendimensionen nach 5. Kapitel § 5 Abs. 2 der VerfO (4).                                                                                                 |
| <b>Studientyp</b>         | Weitere Untersuchungen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Alle anderen Studientypen                                                                                                                    | Gemäß 5. Kapitel §5 Abs. 3 der VerfO (4).                                                                                                                               |
| <b>Studiendauer</b>       | Keine Einschränkung.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Keine Einschränkung.                                                                                                                         | Klinische Studien in onkologischen Anwendungsgebieten sind in der Regel ereignisgesteuert.                                                                              |

| Kriterium                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Einschlusskriterien                                                                                                                                                                                                | Ausschlusskriterien                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Begründung                                                                               |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Publikationstyp<sup>a</sup></b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Berichterstattung liefert ausreichende primär publizierte Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister oder Studienbericht verfügbar). | Berichterstattung liefert keine ausreichenden oder nicht primär publizierte Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. Narrative Review, Letter, Editorial, Errata, Note, Konferenz-Abstract oder -Publikation, Short Survey, unsystematische Übersichtsarbeit, Poster, Fallberichte, Registereinträge ohne berichtete Ergebnisse). | Ausreichende Datenverfügbarkeit; Methodik muss hinreichend detailliert beschrieben sein. |
| <b>Sprache</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Englisch oder Deutsch.                                                                                                                                                                                             | Andere Sprache als Englisch oder Deutsch.                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Standardsprache der Publikationen und Sprache des vorliegenden Dossiers.                 |
| <p>a: Studienregistereinträge, die in der bibliografischen Literaturrecherche identifiziert werden, werden über den Ausschlussgrund Publikationstyp ausgeschlossen, da sie bereits im Rahmen der Studienregisterrecherche berücksichtigt werden.</p> <p>AWG: Anwendungsgebiet; CD22: <i>Cluster of Differentiation 22</i>; r/r B-Vorläufer-ALL: Rezidierte/refraktäre B-Vorläufer Akute lymphatische Leukämie; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; VerFO: Verfahrensordnung; z. B.: Zum Beispiel; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> |                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                          |

### 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 4.4.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

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

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

#### 4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

#### 4.2.3.2 Bibliografische Recherche

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

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

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

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

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

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

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

Bei Inotuzumab ozogamicin handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V. Der medizinische Nutzen und Zusatznutzen gelten bereits durch die Zulassung als belegt. Nachweise gemäß § 35a Abs. 1 Satz 3 Nr. 2 und 3 SGB V über den medizinischen Nutzen und Zusatznutzen im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) müssen nicht erbracht werden. Die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens erfolgt auf Grundlage der Studie, die die Zulassung begründet.

Es wurde dennoch ergänzend eine umfassende, systematische bibliografische Literaturrecherche nach RCT und weitere Untersuchungen mit OVID im vorliegenden Anwendungsgebiet durchgeführt, um eine vollständige Darstellung der verfügbaren Evidenz zu gewährleisten.

Die Suche nach relevanten Publikationen zu Inotuzumab ozogamicin im Anwendungsgebiet r/r B-Vorläufer ALL erfolgte am 16.04.2026 in den folgenden Literaturdatenbanken:

- EMBASE
- MEDLINE
- Cochrane Central Register of Controlled Trials

Die Suchstrategie wurde an die jeweilige Datenbank angepasst. Das Suchprofil wurde auf Kinder und Jugendliche (OVID Children Filter, Broad) sowie auf englisch- und deutschsprachige Literatur eingeschränkt. Eine zeitliche Einschränkung erfolgte nicht. Für die Identifikation der relevanten Publikationen wurden die in Abschnitt 4.2.2 dargestellten Ein- und Ausschlusskriterien herangezogen. Eine detaillierte Auflistung der Suchstrategien bzw. Suchbegriffe samt Trefferzahlen findet sich in Anhang 4-A. Die Ergebnisse der Suche in bibliografischen Datenbanken sind in Abschnitt 4.2.3.2 sowie Abschnitt 4.3.2.3.1.2 beschrieben.

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

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

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



Studienregistern sowie Studienergebnisdatenbanken immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

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

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

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

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

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

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

Die ergänzende Suche in Studienregistern nach Studien des zu bewertenden Arzneimittels erfolgte am 17.04.2026 in folgenden Registern:

- ClinicalTrials.gov (<http://www.clinicaltrials.gov>)
- CTIS (<https://euclinicaltrials.eu/>)
- ICTRP Search Portal der WHO (<http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx>)
- EU-CTR (<http://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search>)

Die Suchstrategien wurden entsprechend den Eingabemöglichkeiten der durchsuchten Plattformen angepasst. Weitere Einschränkungen der Suche wurden nicht vorgenommen. Die Suchstrategie ist in Anhang 4-B dargestellt. Für die Identifikation der relevanten Studien wurden die in Abschnitt 4.2.2 dargestellten Ein- und Ausschlusskriterien herangezogen. Die

Ergebnisse der Suche in den Studienregistern sind in Abschnitt 4.3.1.1.3 und Abschnitt 4.3.2.3.1.3 beschrieben.

Darüber hinaus erfolgte am 16.04.2026 in folgenden Datenbanken eine Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu dem zu bewertenden Wirkstoff Inotuzumab ozogamicin:

- Clinical Data Suchportal der EMA (<https://clinicaldata.ema.europa.eu/>)
- AMIce  
([https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Arzneimittelinformationen/Arzneimittel-recherchieren/AMIce/Datenbankinformation-AMIce-Arzneimittel/\\_node.html](https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Arzneimittelinformationen/Arzneimittel-recherchieren/AMIce/Datenbankinformation-AMIce-Arzneimittel/_node.html))

#### 4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschuss

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

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

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

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

---

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

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

*Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.*

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

Am 16.04.2026 erfolgte eine Suche auf der Internetseite des G-BA nach dem zu bewertenden Wirkstoff Inotuzumab ozogamicin.

Es erfolgten keine Einschränkungen hinsichtlich der Kategorien Therapiegebiet, Orphan Drug-Status und Verfahrensstand. Zudem wurde eine generelle Suche mit den Suchbegriffen „INOTUZUMAB OZOGAMICIN“, „BESPONSA“, „CMC-544“, „PF-05208773“ oder „PF-5208773“ und „WAY-207294“ über das Suchfeld der Internetseite des G-BA durchgeführt.

#### 4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

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

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

Die in der bibliografischen Literaturrecherche, der Studienregistersuche und auf der Internetseite des G-BA identifizierten Publikationen bzw. Studien wurden zunächst auf Titel- und Abstract-Ebene anhand der in Abschnitt 4.2.2 erläuterten Ein- und Ausschlusskriterien (Tabelle 4-5 und Tabelle 4-6) bewertet. Die identifizierten potenziell relevanten Publikationen wurden anschließend auf Volltext-Ebene beurteilt. Die Bewertung wurde von zwei reviewenden Personen unabhängig voneinander vorgenommen, wobei eventuelle Abweichungen in der Bewertung bis zu einer Konsensfindung diskutiert wurden. Die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Publikationen aus der bibliografischen Literaturrecherche sind mit Ausschlussgrund im Anhang 4-C dokumentiert. Ausgeschlossene Studien aus der Suche in Studienregistern werden mit Ausschlussgrund im Anhang 4-D dokumentiert.

#### 4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

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

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

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

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

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

Im vorliegenden Modul 4A (Abschnitt 4.3.1.2.2 und Abschnitt 4.3.1.3 bzw. Abschnitt 4.3.2.3.2 und Abschnitt 4.3.2.3.3) werden die verwendeten Nachweise hinsichtlich ihrer Aussagekraft sowohl auf Studienebene als auch auf Ebene der betrachteten Endpunkte gemäß den Vorgaben in Anhang 4-F untersucht. Die Bewertung von Verzerrungsaspekten erfolgt anhand der zur Verfügung stehenden Informationen aus dem Studienprotokoll, dem Statistischen Analyseplan sowie dem Studienbericht.

Bei nicht randomisierten, unkontrollierten, einarmigen (offenen) Studien wird von einem hohen Verzerrungspotenzial auf Studienebene ausgegangen. Infolgedessen wird auch auf Endpunktebene ein erhebliches Verzerrungspotenzial angenommen. Ungeachtet dessen werden im Dossier die Ergebnisse relevanter Studien oder Endpunkte mit potenziell hohem Verzerrungspotenzial berücksichtigt. Auf eine detaillierte Bewertung von Verzerrungsaspekten im Anhang 4-F wird verzichtet.

Die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise zum Zusatznutzen von Inotuzumab ozogamicin wird in Abschnitt 4.4.1 zusammenfassend beschrieben.

#### 4.2.5 Informationssynthese und -analyse

##### 4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)<sup>2</sup>. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-<sup>3</sup> beziehungsweise STROBE-Statements<sup>4</sup> folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

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

---

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

<sup>3</sup> Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.

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

Die zusammenfassende Beschreibung von Design und Methodik der eingeschlossenen nicht randomisierten Studien erfolgt anhand des *Transparent Reporting of Evaluations with Nonrandomized Designs* (TREND)-Statements. Es werden gemäß Dossievorlage die TREND-Statements zu den Studien ITCC-059 und INO-Ped-ALL-1 in Anhang 4-E ausgefüllt und jeweils ein Flow-Chart erstellt. Darüber hinaus werden wichtige Studiencharakteristika in Abschnitt 4.3.2.3.2 dargestellt.

#### 4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

*Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (zum Beispiel zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.*

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

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

Gegenstand der Bewertung sind die Zulassungsstudien ITCC-059 (WI203581) und INO-Ped-ALL-1.

**Patientencharakteristika**

Anhand folgender demographischer und krankheitsspezifischer Charakteristika, die zum Zeitpunkt des Studienstarts erhoben wurden, werden die Patientinnen und Patienten in der *Full Analysis Set* (FAS)-Population innerhalb der ITCC-059 sowie in der Per-Protokoll Gruppe der INO-Ped-ALL-1-Studie beschrieben (Tabelle 4-7):

Tabelle 4-7: Patientencharakteristika

|                                         | ITCC-059                                                                             | INO-Ped-ALL-1                                          |
|-----------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|
| Patientencharakteristika                | Statistische Maße und Strata                                                         |                                                        |
| Demographische Patientencharakteristika |                                                                                      |                                                        |
| Geschlecht                              | n (%)<br>Männlich<br>Weiblich                                                        | n (%)<br>Männlich<br>Weiblich                          |
| Alter (Jahre)                           | MW (SD);<br>Median (Spanne)                                                          | MW (SD);<br>Median (Spanne)                            |
| Altersgruppe                            | n (%)<br>1 bis < 2 Jahre<br>2 bis < 6 Jahre<br>6 bis < 12 Jahre<br>12 bis ≥ 18 Jahre | n (%)<br>< 2 Jahre<br>≥ 2 bis < 12 Jahre<br>≥ 12 Jahre |
| Physiologische Charakteristika          |                                                                                      |                                                        |
| KOF (m²)                                | n<br>MW (SD);<br>Median (Spanne)                                                     | n<br>MW (SD);<br>Median (Spanne)                       |
| Größe (cm)                              | _ <sup>a</sup>                                                                       | MW (SD);<br>Median (Spanne)                            |
| Gewicht (kg)                            | _ <sup>a</sup>                                                                       | MW (SD);<br>Median (Spanne)                            |
| BMI (kg/m²)                             | _ <sup>a</sup>                                                                       | MW (SD);<br>Median (Spanne)                            |
| Krankheitsspezifische Charakteristika   |                                                                                      |                                                        |
| WBC <sup>b</sup>                        | [10 <sup>9</sup> /l]<br>n (%)<br>MW (SD);<br>Median (Spanne)<br>< 100<br>≥ 100       | [/M]<br>n (%)<br>MW (SD);<br>Median (Spanne)           |
| LVEF (%)                                | _ <sup>a</sup>                                                                       | MW (SD);<br>Median (Spanne)                            |



|                                                   | ITCC-059                                                                                                                            | INO-Ped-ALL-1                                                                                                  |
|---------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Patientencharakteristika                          | Statistische Maße und Strata                                                                                                        |                                                                                                                |
| Herzfunktion:                                     | – <sup>a</sup>                                                                                                                      | n (%)<br>Normal<br>Abnormal<br>Nicht auswertbar<br>Unbekannt                                                   |
| Lansky Performance Status;<br>Alter ≤ 16 Jahre    | n (%)<br>≤ 60<br>70<br>80<br>90<br>100                                                                                              | – <sup>c</sup>                                                                                                 |
| Karnofsky Performance Status;<br>Alter ≥ 16 Jahre | n (%)<br>≤ 60<br>70<br>80<br>90<br>100                                                                                              | – <sup>c</sup>                                                                                                 |
| Lansky/Karnofsky Performance Status               | – <sup>a</sup>                                                                                                                      | n (%)<br>≤ 40<br>50-70<br>≥ 80                                                                                 |
| Blastenanteil im Knochenmark (%)                  | n (%)<br>≥ 5 - < 25<br>25-50<br>≥ 50                                                                                                | n (%)<br>≤ 50<br>≥ 50                                                                                          |
| Periphere Blastenzahl <sup>d</sup>                | [x10 <sup>6</sup> /l]<br>n (%)<br>0<br>> 0–1.000<br>> 1.000–5.000<br>> 5.000–10.000<br>> 10.000<br>Nicht erfasst<br>Median (Spanne) | [/μl]<br>n (%)<br>0<br>> 0–1.000<br>> 1.000–5.000<br>> 5.000–10.000<br>> 10.000<br>MW (SD);<br>Median (Spanne) |
| CD22-Expression                                   | [MFI]<br>MW (SD);<br>Median (Spanne)                                                                                                | [%]<br>n (%)<br>≥ 90<br>≥ 70 - < 90<br>< 70                                                                    |

|                                                                 | ITCC-059                                                                                                                                               | INO-Ped-ALL-1                                                                                                                                   |
|-----------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Patientencharakteristika                                        | Statistische Maße und Strata                                                                                                                           |                                                                                                                                                 |
| Anteil CD22+ Blasten im peripheren Blut (%)                     | n (%)<br>MW (SD);<br>Median (Spanne)<br>≥ 0 - < 5<br>≥ 5 - < 25<br>≥ 25<br>Fehlende Daten                                                              | - <sup>c</sup>                                                                                                                                  |
| Absolute CD22+ Zellzahl im peripheren Blut (10 <sup>6</sup> /l) | n (%)<br>MW (SD);<br>Median (Spanne)<br>0<br>> 0–1.000<br>> 1.000–5.000<br>> 5.000–10.000<br>> 10.000<br>Fehlende Daten                                | - <sup>c</sup>                                                                                                                                  |
| Allergische Erkrankung                                          | - <sup>a</sup>                                                                                                                                         | n (%)<br>Ja<br>Nein                                                                                                                             |
| Primäre Diagnose                                                | - <sup>a</sup>                                                                                                                                         | n (%)<br>B-ALL/LBL(ETV6-RUNX1)<br>B-ALL/LBL(KMT2A)<br>B-ALL/LBL(NOS)<br>Hyperdiploid B-ALL/LBL                                                  |
| Medizinische Vorgeschichte                                      | - <sup>a</sup>                                                                                                                                         | Gutartiges Neoplasma<br>Arzneimittelinduzierte Leberschädigung<br>Infektion<br>Pneumocystis-jirovecii-Pneumonie<br>Sepsis<br>Systemische Mykose |
| Baseline Diagnose / Art des Rezidivs                            | n (%)<br>Erstes Rezidiv einer B-Vorläufer-ALL nach allogener HSZT<br>Refraktäre B-Vorläufer-ALL<br>Zweiter oder späteres Rezidiv einer B-Vorläufer-ALL | n (%)<br>Induktionsversagen<br>Erstes Rezidiv<br>Zweites Rezidiv<br>Andere                                                                      |
| Krankheitsdauer (Monate)                                        | - <sup>a</sup>                                                                                                                                         | MW (SD);<br>Median (Spanne)                                                                                                                     |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | ITCC-059                     | INO-Ped-ALL-1                                        |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|------------------------------------------------------|
| Patientencharakteristika                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Statistische Maße und Strata |                                                      |
| Dauer der ersten Remission (Monate)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | – <sup>a</sup>               | n (%)<br>MW (SD);<br>Median (Spanne)<br>< 12<br>≥ 12 |
| Erhalt einer HSZT vor Studienbeginn                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | – <sup>a</sup>               | n (%)<br>Ja<br>Nein                                  |
| Vorherige Bestrahlung für die Primärdiagnose                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | – <sup>a</sup>               | n (%)<br>Ja<br>Nein                                  |
| Karyotypisierung/Zytogenetik:<br>t(9;22)<br>t(4;11)<br>Hypodiploidie<br>Hyperdiploidie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | – <sup>a</sup>               | n (%)<br>Ja<br>Nein                                  |
| <p>a: Keine Information im Studienbericht der ITCC-059-Studie vorliegend.<br/> b: 1 [10<sup>9</sup>/l] = 1000 [μl]<br/> c: Keine Information im Studienbericht der INO-Ped-ALL-1-Studie vorliegend.<br/> d: 1 [x10<sup>6</sup>/l] = 1 [μl]</p> <p>ALL: Akute Lymphatische Leukämie; BMI: <i>Body Mass Index</i>; CD22: <i>Cluster of Differentiation 22</i>; ETV6-RUNX1: <i>ETS Variant Transcription Factor 6 – Runt-related Transcription Factor 1</i>; HSZT: Hämatopoetische Stammzelltransplantation; KMT2A: <i>Lysine (K)-specific methyltransferase 2A</i>; KOF: Körperoberfläche; LBL: Lymphoblastisches Lymphom; LVEF: <i>Left Ventricular Ejection Fraction</i>; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patienten mit Charakteristikum; NOS: <i>Not Otherwise Specified</i>; SD: Standardabweichung; t(X;X): Translokation; WBC: Mediane Leukozytenzahl</p> |                              |                                                      |

### **Patientenrelevante Endpunkte**

Zur Ableitung des medizinischen Nutzens und Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens wurden gemäß § 3 Absatz 1 und 2, 5. Kapitel der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA Ergebnisse bezüglich patientenrelevanter Endpunkte in den Nutzendimensionen *Mortalität*, *Morbidität* und *Verträglichkeit* herangezogen (4).

Die dazu operationalisierten patientenrelevanten Endpunkte sind in Tabelle 4-8 dargestellt. Die Argumentation zur Patientenrelevanz, Validität und Operationalisierung dieser Endpunkte im Anwendungsgebiet erfolgt im Anschluss.

Tabelle 4-8: Übersicht der in dieser Nutzenbewertung dargestellten patientenenrelevanten Endpunkte

| Nutzendimension                                       | Endpunkte                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|-------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                       | ITCC-059                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | INO-Ped-ALL-1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>Mortalität</b>                                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesamtüberleben (OS)</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesamtüberleben (OS)</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Morbidität</b>                                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ansprechen <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Komplette Remissionsrate (CR/CRi, CR und CRi)</li> <li>○ Gesamtansprechrate (CR+CRi+CRp)</li> <li>○ Partielles Ansprechen (PR)</li> <li>○ Minimale Resterkrankung (MRD)-Negativitätsrate</li> <li>○ Dauer des Ansprechens (DOR)</li> </ul> </li> <li>• Direkte HSZT-Rate</li> <li>• Ereignisfreies Überleben (EFS)</li> <li>• Kumulative Inzidenz von Nichtansprechen oder Rezidiv (CIR)</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ansprechen <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Komplette Remissionsrate (CR/CRi, CR und CRi)</li> <li>○ Partielles Ansprechen (PR)</li> <li>○ Minimale Resterkrankung (MRD)-Negativitätsrate</li> </ul> </li> <li>• Direkte HSZT-Rate</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität<sup>a</sup></b> | -                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | -                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Verträglichkeit</b>                                | <ul style="list-style-type: none"> <li>• UE jeglichen Schweregrads <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Gesamtrate</li> <li>○ Häufige UE nach <i>System Organ Class</i> (SOC) und bevorzugter Bezeichnung (<i>Preferred Term</i>, PT), die bei mindestens 10 % der Patienten und Patientinnen in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind.</li> </ul> </li> <li>• Schwere UE (CTCAE Grad <math>\geq 3</math>) <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Gesamtrate</li> <li>○ Häufige schwere UE nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Patienten und Patientinnen in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind</li> </ul> </li> <li>• Schwerwiegende UE (SUE) <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Gesamtrate</li> <li>○ Häufige SUE nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Patienten und Patientinnen in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind</li> </ul> </li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• UE jeglichen Schweregrads <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Gesamtrate</li> <li>○ Häufige UE nach <i>System Organ Class</i> (SOC) und bevorzugter Bezeichnung (<i>Preferred Term</i>, PT), die bei mindestens 10 % der Patienten und Patientinnen in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind.</li> </ul> </li> <li>• Schwere UE (CTCAE Grad <math>\geq 3</math>) <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Gesamtrate</li> <li>○ Häufige schwere UE nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Patienten und Patientinnen in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind</li> </ul> </li> <li>• Schwerwiegende UE (SUE) <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Gesamtrate</li> </ul> </li> </ul> |

| Nutzendimension                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Endpunkte                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | ITCC-059                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | INO-Ped-ALL-1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>• UE, die zum Therapieabbruch führten               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Gesamtrate</li> <li>○ Darstellung nach PT</li> </ul> </li> <li>• UE von besonderem Interesse               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Veno-okklusive Erkrankung (VOD)</li> <li>○ Gesamtrate</li> <li>○ Weitere UE von besonderem Interesse nach Cluster und PT:                   <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Blutungen</li> <li>▪ Hepatotoxizität</li> <li>▪ Infektionen</li> <li>▪ Entzündliche gastrointestinale Ereignisse</li> <li>▪ Infusionsbedingte Reaktionen</li> <li>▪ Interstitielle Lungenerkrankungen</li> <li>▪ Myelosuppression/ Zytopenie</li> <li>▪ Nephrotoxizität</li> <li>▪ Neurotoxizität</li> <li>▪ Pankreatitis</li> <li>▪ QT-Verlängerung</li> <li>▪ Sekundäre primäre Malignität</li> <li>▪ Tumorlyse-Syndrom</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Häufige SUE nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Patienten und Patientinnen in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind</li> <li>• UE, die zum Therapieabbruch führten               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Gesamtrate</li> <li>○ Darstellung nach SOC und PT</li> </ul> </li> <li>• UE von besonderem Interesse<sup>b</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Veno-okklusive Erkrankung (VOD)</li> </ul> </li> </ul> |
| <p>a: In der Nutzendimension Gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden in den Zulassungsstudien ITCC-059 und INO-Ped-ALL-1 keine Endpunkte erhoben.</p> <p>b: In der INO-Ped-ALL-1-Studie wurden neben der VOD keine weiteren UEs von besonderem Interesse a priori definiert.</p> <p>CIR: Kumulative Inzidenz von Nichtansprechen oder Rezidiv; CR: Komplette Remission; CRi: Komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Erholung; CRp: Komplette Remission mit unvollständiger Thrombozyten Erholung ; CTCAE: <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>; DOR: Dauer des Ansprechens; EFS: Ereignisfreies Überleben; HSZT: Hämatopoetische Stammzelltransplantation; MRD: Minimale Resterkrankung; OS: Gesamtüberleben; PT: <i>Preferred Term</i>; PR: Partielles Ansprechen; UE: Unerwünschte Ereignisse; SOC: <i>System Organ Class</i>; SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; VOD: Veno-okklusive Erkrankung</p> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |

## **Mortalität**

### **Gesamtüberleben (OS)**

#### *Operationalisierung*

Das Gesamtüberleben wurde in der ITCC-059 sowie der INO-Ped-ALL-1-Studie als der Zeitraum vom Beginn der Studienbehandlung bis zum Tod, unabhängig von der Todesursache, definiert. Patientinnen und Patienten, deren Todesdatum nicht bekannt war, wurden zum Zeitpunkt ihres letzten bekannten Kontakts zensiert (45, 46).

Die Mortalitätsrate im zeitlichen Verlauf wird nach der Kaplan-Meier-Methode geschätzt. Medianwerte und Quartile werden zusammen mit dem zugehörigen zweiseitigen 95 %-Konfidenzintervall (KI) berechnet. Die Konfidenzintervalle basieren auf der Brookmeyer-Crowley-Log-Log-Transformationsmethode, wobei keine Bindungen (Ties) unter den beobachteten Überlebenszeiten angenommen werden. Darüber hinaus werden die Überlebensraten zu definierten Zeitpunkten unter Angabe der zugehörigen zweiseitigen 95 %-KI berechnet, wobei diese auf einer Log-Log-Transformation nach der Greenwood-Formel basieren. Die im Rahmen der Nutzenbewertung dargestellte Ereigniszeitanalyse entspricht der im statistischen Analyseplan bzw. Protokoll präspezifizierten Analyse.

#### *Validität*

Das OS ist objektiv und frei von subjektiven Einflüssen messbar. Das dem Endpunkt zugrunde liegende Ereignis (Tod jeglicher Ursache) ist eindeutig feststellbar und somit verzerrungsfrei interpretierbar.

#### *Patientenrelevanz*

Die Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit gilt entsprechend §2 Satz 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) als patientenrelevanter Endpunkt. Die Verlängerung des Überlebens entspricht einem herausragenden Therapieziel bei der Behandlung der r/r CD22-positiven B-ALL, ist für die Patienten und Patientinnen von grundlegender Bedeutung und gilt in der Onkologie unbestritten als patientenrelevanter Endpunkt (5, 47).

## **Morbidität**

Als die Morbidität operationalisierende klinische patientenrelevante Effektparameter wurden

- das Ansprechen
  - die Komplette Remissionsrate (CR/CRi, CR und CRi)
  - die Gesamtansprechrage (CR+CRi+CRp)
  - das Partielle Ansprechen (PR)
  - die MRD-Negativitätsrate
  - die Dauer des Ansprechens (DoR)

- die „Direkte HSZT-Rate“
- das Ereignisfreie Überleben (EFS)
- und die Kumulative Inzidenz von Nichtansprechen oder Rezidiv (CIR)

in die Bewertung einbezogen.

## **Ansprechen**

### Komplette Remissionsrate

#### *Operationalisierung*

Die Remissionsraten werden durch die Endpunkte CR, CRi sowie durch den kombinierten Endpunkt CR/CRi abgebildet. In der ITCC-059-Studie wurde die Anzahl der Patienten ermittelt, die gemäß den modifizierten Kriterien des National Comprehensive Cancer Network (NCCN) eine CR oder CRi erreichten. Gemäß den modifizierten NCCN-Kriterien wird eine CR definiert als das Vorhandensein von weniger als 5 % Blasten im Knochenmark und die Abwesenheit von zirkulierenden Blasten im peripheren Blut inklusive einer hämatologischen Regeneration (Absolute Neutrophilenzahl [ANZ]  $\geq 500/\mu\text{l}$  und Thrombozyten  $\geq 50.000/\mu\text{l}$ ) sowie dem Fehlen einer extramedullären Manifestation der Erkrankung. Eine CRi wird definiert als eine CR mit einer ANZ von  $\leq 500/\mu\text{l}$  und/oder Thrombozyten von  $\leq 50.000/\text{l}$ .

In der INO-Ped-ALL-1-Studie wurde hingegen die Anzahl der Patienten erfasst, die nach den modifizierten Cheson-Kriterien gemäß nationaler sowie internationaler Leitlinien eine CR oder eine CRi erreicht haben (14, 18, 48). Eine CR wurde definiert als das Vorhandensein von weniger als 5 % Blasten im Knochenmark, der Abwesenheit zirkulierender Blasten und einer extramedullären Erkrankung sowie der Erholung der Hämatopoese (ANZ  $\geq 1000/\mu\text{l}$  und Thrombozyten  $\geq 100.000/\mu\text{l}$ ). Eine CRi wurde definiert als CR, mit der Einschränkung einer unvollständigen Erholung der Hämatopoese mit einer ANZ  $< 1000/\mu\text{l}$  und/oder Thrombozyten  $< 100.000/\mu\text{l}$ . Eine Gegenüberstellung der in beiden Studien erfassten Kriterien, die eine CR bzw. CRi charakterisieren, finden sich in tabellarischer Form in Tabelle 4-9.

Zur Beurteilung des besten Ansprechens werden die Punktschätzungen des Anteils der Patientinnen und Patienten berechnet, die ein CR+CRi, CR oder CRi erreicht haben, zusammen mit den entsprechenden 95 %-KI. Zur Schätzung der Konfidenzintervalle wird die Clopper-Pearson-Methode verwendet.

Tabelle 4-9: Hämatologische Remissionskriterien

| Ansprechen                                                                                                                                                                                                            | Ansprechkriterien                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                       | ITCC-059 (nach NCCN)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | INO-Ped-ALL-1 (nach Cheson)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| CR                                                                                                                                                                                                                    | <p>Im Knochenmark:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• &lt; 5 % Blasten detektierbar</li> </ul> <p>Im peripheren Blut:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine zirkulierenden Blasten detektierbar</li> <li>• Thrombozyten <math>\geq 50.000/\mu\text{l}</math></li> <li>• ANZ <math>\geq 500/\mu\text{l}</math></li> </ul> <p>Kein Vorliegen einer extramedullären Erkrankung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Splenomegalie</li> <li>• Lymphadenopathie</li> <li>• Haut-/Zahnfleischinfiltration</li> <li>• Testikuläre Raumforderung</li> </ul> | <p>Im Knochenmark:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• &lt; 5 % Blasten detektierbar</li> </ul> <p>Im peripheren Blut:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine zirkulierenden Blasten detektierbar</li> <li>• Thrombozyten <math>\geq 100.000/\mu\text{l}</math></li> <li>• ANZ <math>\geq 1.000/\mu\text{l}</math></li> </ul> <p>Kein Vorliegen einer extramedullären Erkrankung</p> |
| CRi                                                                                                                                                                                                                   | <p>Im Knochenmark:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• &lt; 5 % Blasten detektierbar</li> </ul> <p>Im peripheren Blut:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• keine Blasten detektierbar</li> <li>• Thrombozyten <math>&lt; 50.000/\mu\text{l}</math></li> <li>• ANZ <math>&lt; 500/\mu\text{l}</math></li> </ul> <p>Kein Vorliegen einer extramedullären Erkrankung</p>                                                                                                                                                                                             | <p>Im Knochenmark:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• &lt; 5 % Blasten detektierbar</li> </ul> <p>Im peripheren Blut:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• keine Blasten detektierbar</li> <li>• Thrombozyten <math>&lt; 100.000/\mu\text{l}</math></li> <li>• ANZ <math>&lt; 1.000/\mu\text{l}</math></li> </ul> <p>Kein Vorliegen einer extramedullären Erkrankung</p>                |
| <p>Quelle: (45, 46)</p> <p>ANZ: Absolute Neutrophilenzahl; CR: komplette Remission; CRi: komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Regeneration; NCCN: <i>National Comprehensive Cancer Network</i></p> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |

*Validität*

Die CR bzw. CRi wird gemäß den modifizierten NCCN- und Cheson-Kriterien sowie unter Berücksichtigung national und international anerkannter Leitlinien objektiv bestimmt, was ihre Validität als Endpunkt begründet. Darüber hinaus hat der G-BA die Erhebung dieses Endpunktes, basierend auf den anerkannten Kriterien internationaler Leitlinien, in der Indikation der Ph- r/r ALL bei erwachsenen Patientinnen und Patienten bereits als valide bewertet (49).



### *Patientenrelevanz*

Hochrisiko-Patientinnen und Patienten mit einer r/r ALL im Kindesalter können derzeit nicht durch eine medikamentöse Behandlung eine langanhaltende komplette Remission oder Kuration ihrer hämatologischen Erkrankung erreichen (6). Die einzige potenziell kurative Behandlungsoption stellt eine allogene HSZT dar. Dabei ist das Erreichen einer CR, CRi oder einer MRD-Negativität eine essenzielle klinische Voraussetzung für die Durchführung einer HSZT, um den langfristigen Erfolg der Transplantation zu gewährleisten und den risikoreichen Therapieansatz zu rechtfertigen (9, 21, 50-52). In der Indikation der r/r ALL stellt das schnelle Erreichen (innerhalb von 3 bis 5 Wochen) einer stabilen CR einen zentralen therapieentscheidenden prognostischen Faktor für das Langzeitüberleben dar (13, 53). So zeigen pädiatrische ALL-Patienten, die nach einem Induktionsversagen eine späte Remission erzielen, eine signifikant höhere 10-Jahres-Überlebensrate als Patientinnen und Patienten, bei denen keine Remission der Erkrankung erreicht wird (54). Des Weiteren konnten O'Brien et al. bei 190 ALL- Patientinnen und Patienten, die eine zweite Salvage-Therapie erhielten, eine positive Verbindung zwischen dem Erreichen einer CR und einer Verbesserung der Gesamtüberlebensrate feststellen. Die CR war dabei mit einem Risikoverhältnis (*Hazard Ratio*, HR) von 0,51 ( $p = 0,0001$ ) statistisch signifikant mit dem Überlebensvorteil verbunden (23). Vor allem bei ALL-Patienten im Rezidiv ist das Erreichen einer Remission die Grundvoraussetzung für das Langzeitüberleben und den Zugang zur potenziell kurativen alloHSZT (9, 11, 52, 55, 56). Die komplette Remissionsrate ist demnach nicht nur ein wesentlicher Parameter zur Erfassung der Wirksamkeit spezifischer hämatologischer Therapien, sondern dient auch als entscheidender positiver prognostischer Faktor mit direkten Konsequenzen für die Therapieentscheidung (52, 56).

Rezidierte und refraktäre ALL-Patienten leiden aufgrund der zunehmenden Knochenmarksinsuffizienz und Verdrängung der physiologischen Hämatopoese durch leukämische Blasten an den klinischen Folgen einer Anämie, Thrombozytopenie und Granulozytopenie. Diese manifestieren sich in Symptomen wie dem Fatigue-Syndrom, erhöhter Infektanfälligkeit und Blutungsneigung (14, 57, 58). Für die Patientinnen und Patienten geht das Erreichen einer CR mit einer deutlichen Verbesserung des Gesundheitszustandes einher. Eine CR ist direkt mit der Wiederherstellung der normalen Hämatopoese sowie der Linderung der assoziierten Krankheitssymptome verbunden. Auch das Erreichen einer CRi ist klinisch hoch relevant. Obwohl die hämatopoetische Regeneration des Knochenmarks trotz der Remission beeinträchtigt ist, stellt das Erreichen einer Remission eine Voraussetzung für die klinische Stabilisierung der Patientinnen und Patienten dar. (14, 48). Die Reduktion der leukämischen Erkrankung und der intramedullären Blasten kann aus medizinischer Sicht zu einer Entlastung der krankheitsbedingten Symptomatik beitragen und damit mit einer Verbesserung des Gesundheitszustandes einhergehen. Dies entspricht den Anforderungen der AM-NutzenV, insbesondere der „Reduktion der den Patienten belastenden Symptomatik und Verbesserung des Gesundheitszustandes“ (5). Folglich ist aufgrund der prognostischen Relevanz, der Reduktion der Krankheitssymptome sowie insbesondere als relevante Voraussetzung zur Vorbereitung (Therapieentscheidung) und Erhalt einer potenziell kurativen alloHSZT als konsolidierende Therapieoption, der Endpunkt komplette Remissionsrate im vorliegenden Anwendungsgebiet als patientenrelevant zu betrachten.

### Gesamtansprechrates (CR+CRi+CRp)

#### *Operationalisierung*

Die Gesamtansprechrates wird in der Studie ITCC-059 als Anteil der Patienten definiert, die während der Behandlung mit Inotuzumab ozogamicin als bestes Ansprechen eine CR, eine CRi oder eine Komplette Remission mit unvollständiger Thrombozyten Erholung (CRp) erreichen. Die Klassifikation folgte dabei den modifizierten hämatologischen Remissionskriterien der NCCN-Leitlinie (59). Die Kriterien für CR und CRi entsprechen den im Abschnitt ‚Komplette Remissionsrate‘ dargelegten Definitionen.

Die CRp ist des Weiteren definiert als: < 5 % leukämischer Blasten im Knochenmark, der Abwesenheit zirkulierender Blasten und einer extramedullären Erkrankung sowie einer ANZ  $\geq 500/\mu\text{l}$  und einer Thrombozytenzahl  $\leq 50.000/\mu\text{l}$ .

Die Punktschätzungen der Gesamtansprechrates werden dargestellt. Die entsprechenden zweiseitigen 95 %- und 90 %-KIs werden mithilfe der exakten Methode (nach Clopper-Pearson) ermittelt. Die Nullhypothese (Phase-2-Kohorte) wird mit einem einseitigen alpha von 0,05 unter Verwendung eines exakten Binomialtests getestet. Der entsprechende einseitige p-Wert wird angegeben.

#### *Validität*

Die der Gesamtansprechrates zugrunde liegenden Effektparameter CR, CRi und CRp werden gemäß den modifizierten NCCN-Remissionskriterien unter Berücksichtigung national und international anerkannter Leitlinien objektiv bestimmt. Dies begründet ihre Validität als Endpunkt und zeigt einen unmittelbaren potenziellen Behandlungserfolg an. Des Weiteren wird die ORR von der EMA und der *Food and Drug Administration* (FDA) als valider Wirksamkeitsendpunkt zur Erteilung der Zulassung herangezogen (47, 60).

#### *Patientenrelevanz*

Die ORR ist ein zentraler Parameter zur Bewertung des therapeutischen Erfolgs bei r/r ALL und kann daher wertvolle Hinweise auf die Wirksamkeit der Behandlung und die Prognose liefern. Die Ansprechrates zählen zu den zentralen Zielgrößen, die von Regulierungsbehörden in klinischen Studien definiert werden, insbesondere im Bereich der Onkologie (60). Die Patientenrelevanz der Endpunkte CR und CRi wurde im Abschnitt „Komplette Remissionsrate“ weiter oben bereits ausführlich behandelt und unterstreicht die Bedeutung dieser Endpunkte für die Bewertung des Therapieerfolgs bei der r/r B-Vorläufer-ALL. Darüber hinaus stellt auch die CRp ein klinisch bedeutsames Ansprechen dar und kann als valider Indikator für die Wirksamkeit einer Therapie angesehen werden. Eine Reduktion der Blasten im Knochenmark und/oder eine Erholung der Blutwerte kann darauf hinweisen, dass eine Therapie biologisch aktiv ist und weitere Untersuchungen rechtfertigt, selbst wenn diese Reaktion nicht die strengen Kriterien für eine vollständige Remission erfüllt (61). Darüber hinaus legen Daten aus Studien zu anderen Leukämieformen, wie der Akute Myeloische Leukämie (AML), nahe, dass eine CRp mit einer längeren Überlebenszeit korreliert, insbesondere im Vergleich zu Patienten, die kein therapeutisches Ansprechen zeigen (62). Diese Erkenntnisse unterstreichen die potenzielle Relevanz von CRp als Zielgröße für die Bewertung des Therapieerfolgs bei der r/r B-ALL.

Der kombinierte Endpunkt der Gesamtansprechrate, der durch die Ansprechkriterien CR, CRi und CRp abgebildet wird, bietet eine umfassende Bewertung des Therapieerfolgs. Er ermöglicht es, sowohl vollständige als auch partielle Remissionen zu berücksichtigen und damit die gesamte Bandbreite klinisch bedeutsamer Therapieansprechen abzubilden, die für die Prognose und die weiteren Behandlungsoptionen entscheidend sind. Dabei ist es für den potenziellen kurativen Therapiepfad der alloHSZT unerheblich, ob die Patientinnen und Patienten mit einer CR, CRi oder CRp Ansprechen (63). Folglich wird die Gesamtansprechrate als patientenrelevant erachtet, da sie nicht nur die Wirksamkeit einer Therapie widerspiegelt, sondern auch direkt mit verbesserten Überlebenszeiten und einer besseren Lebensqualität der Patienten assoziiert ist, sowie den Zugang zu kurativen Therapieoptionen abbildet.

### Partielles Ansprechen (PR)

#### *Operationalisierung*

Das partielle Ansprechen (*Partial Remission*, PR) in der ITCC-059-Studie ist definiert als die relative Reduktion der leukämischen Zellen im Knochenmarkaspirat von  $> 50 \%$  und einer minimalen absoluten Reduktion der leukämischen Zellen im Knochenmarkaspirat von  $10 \%$ . Im Kontext der INO-Ped-ALL-Studie wird eine PR gemäß den modifizierten Cheson-Kriterien definiert als eine Verbesserung oder Kontrolle der ALL, die durch das Fehlen von peripheren Blasten bei einer ANZ von  $\geq 1.000/\mu\text{l}$  und einer Thrombozytenzahl von  $\geq 100.000/\mu\text{l}$  angezeigt wird. Zusätzlich müssen eines oder beide der folgenden Kriterien erfüllt sein: Der Prozentsatz der leukämischen Blasten im Knochenmark beträgt zwischen  $\geq 5 \%$  und  $\leq 25 \%$  und es liegt zusätzlich eine Reduktion von mindestens  $50 \%$  im Vergleich zum Ausgangswert vor, oder es wird eine extramedulläre Manifestation erfasst. Die Häufigkeit (Anzahl und Prozentsatz) der Teilnehmenden mit der Ansprechkategorie PR wird zusammengefasst dargestellt.

Tabelle 4-10: Kriterien für das partielle Ansprechen (PR)

| Ansprechen                                                                                                                                                   | Ansprechkriterien                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                              | ITCC-059 (nach NCCN)                                                                                                                                                                                                        | INO-Ped-ALL-1 (nach Cheson)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>PR</b>                                                                                                                                                    | Im Knochenmark: <ul style="list-style-type: none"> <li><math>&gt; 50 \%</math> relative Reduktion der leukämischen Blasten im Knochenmarkaspirat, mit einer minimalen absoluten Reduktion von <math>10 \%</math></li> </ul> | Verbesserung oder Kontrolle der ALL, angezeigt durch: <ul style="list-style-type: none"> <li>das Fehlen von peripheren Blasten</li> <li>ANZ <math>\geq 1.000/\mu\text{l}</math></li> <li>Thrombozyten <math>\geq 100.000/\mu\text{l}</math></li> </ul> Zusätzlich Kriterium erfüllt (eines/beide): <ul style="list-style-type: none"> <li>Prozentsatz der leukämischen Blasten im <math>\geq 5 \%</math> und <math>\leq 25 \%</math>, mit <math>\geq 50 \%</math> Reduktion vom Ausgangswert</li> <li>Vorliegen einer extramedullären Erkrankung</li> </ul> |
| Quelle: (45, 46)<br>ALL: Akute Lymphatische Leukämie; ANZ: Absolute Neutrophilenzahl; PR: Partielles Ansprechen; NCCN: National Comprehensive Cancer Network |                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |

### *Validität*

Die Validität der PR wird durch ihre klare und objektive Operationalisierung gewährleistet, die gemäß den modifizierten NCCN- und Cheson-Kriterien auf messbaren und klar definierten Parametern wie der Reduktion der leukämischen Blasten, dem Fehlen peripherer Blasten und spezifischen Blutwerten, basiert. Durch diesen operationalen Rahmen wird eine präzise und reproduzierbare Beurteilung des Teilansprechens ermöglicht.

### *Patientenrelevanz*

Das partielle Ansprechen stellt einen patientenrelevanten Endpunkt dar, da eine Reduktion der Krankheitslast durch die Therapie abgebildet wird, auch wenn keine vollständige Remission erreicht wurde. Jedes Ausmaß eines Ansprechens, einschließlich eines PR, ist grundsätzlich für die Patientinnen und Patienten relevant, da es die Therapieentscheidung maßgeblich beeinflusst sowie prädiktiv für die Unterbindung der Progredienz steht. Für betroffenen Patientinnen und Patienten kann dies bereits eine Verbesserung der Symptome und damit eine Steigerung der Lebensqualität bedeuten. Des Weiteren ermöglicht laut klinischen Experten eine PR in schwierigen Einzelfällen den Zugang zur HSZT und ist somit von hoher Relevanz für die vulnerablen r/r B-Vorläufer-ALL Patientinnen und Patienten (63). Folglich ist das partielle Ansprechen gemäß §2 Satz 3 der AM-NutzenV als patientenrelevanter Endpunkt zu betrachten (5).

### MRD-Negativitätsrate

Die Bestimmung der MRD-Negativitätsrate ermöglicht Aussagen über das Erreichen einer robusten und tiefgreifenden (molekularen) Remission. Sie ist ein zentraler prognostischer Faktor im Kontext der alloHSZT bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit einer rezidierten oder refraktären B-ALL.

### *Operationalisierung*

Die Bestimmung der MRD erfolgt in den Studien ITCC-059 und INO-Ped-ALL-1 gemäß definierten Kriterien und standardisierten Methoden nationaler und internationaler Leitlinien (6, 48, 52, 64, 65). In der ITCC-059-Studie gilt ein Wert von weniger als 0,01 % leukämischer Blasten im Knochenmark, bestimmt mittels Durchflusszytometrie, oder ein Wert von weniger als  $1 \times 10^{-4}$  leukämischer Blasten pro kernhaltige Zelle bestimmt mittels *Real-time quantitative Polymerase Chain Reaction* (RQ-PCR), als MRD-Negativität. Die MRD-Negativitätsrate wurde definiert als der Anteil der Patientinnen und Patienten mit MRD-Negativität bezogen auf Teilnehmende die ein objektives Ansprechen (CR/CRi/CRp) aufweisen. Die Anzahl und der Prozentsatz der Teilnehmenden (n/N; %) mit MRD-negativer CR/CRi/CRp wird zusammengefasst. Das 95%-KI wird nach der exakten Methode (Clopper-Pearson) angegeben. Die Auswertung des MRD-Status in der europäischen multi-zentrischen ITCC-059-Studie erfolgte leitlinienkonform in einem zentralen Referenzlabor (18, 52, 59). In der INO-Ped-ALL-1-Studie wird die MRD-Negativität ebenfalls mit weniger als  $1 \times 10^{-4}$  leukämischer Blasten pro kernhaltige Zelle definiert. Die MRD-Negativitätsrate wird in der INO-Ped-ALL-1-Studie für Patientinnen und Patienten berechnet, die eine CR oder CRi als bestes Ansprechen erreichen. Der Punktschätzer der MRD-Negativitätsrate und das dazugehörige 95 %-KI werden

ermittelt. Zur Schätzung des KI wird die Clopper-Pearson-Methode verwendet. Knochenmarkaspirate werden sowohl für das Screening als auch zur Beurteilung des Remissionsstatus entnommen, wobei die MRD-Diagnostik mittels PCR durchgeführt wird. Anders als in der ITCC-059-Studie erfolgt die MRD-Diagnostik in der japanischen INO-Ped-ALL-1-Studie dezentral an den jeweiligen Studienzentren (46).

### *Validität*

Die Validität der MRD-Negativitätsrate wird durch den Einsatz hochsensitiver und standardisierter Methoden, wie der multiparametrischen Durchflusszytometrie und der RQ-PCR, gewährleistet. Diese Verfahren ermöglichen eine präzise und reproduzierbare Detektion minimaler Mengen leukämischer Blasten unterhalb der zytologischen Nachweisgrenze. Somit können frühzeitig Aussagen über die Robustheit und Tiefe des Therapieansprechens sowie über ein mögliches Rezidiv der Erkrankung getroffen werden. Die zentrale Durchführung der MRD-Analysen in spezialisierten Referenzlaboren im Rahmen der ITCC-059-Studie sichert die methodische Konsistenz und minimiert Messfehler. Darüber hinaus entspricht die Operationalisierung der MRD-Negativitätsrate internationalen Leitlinien und Validierungsstandards (48, 52, 65). Dies erhöht die Vergleichbarkeit der Ergebnisse zwischen verschiedenen Studien und Settings deutlich. Die strikte Einhaltung dieser methodischen Standards garantiert eine hohe interne Validität und Zuverlässigkeit der MRD-Negativitätsrate als hochsignifikanter diagnostischer Parameter. Darüber hinaus wurde die Validität der MRD-Negativität in der Indikation der r/r ALL Erwachsenen bereits zuvor vom G-BA anerkannt (49).

### *Patientenrelevanz*

Der MRD-Status umfasst den Nachweis von residuellen Leukämiezellen bei r/r ALL-Patienten in Remission und ermöglicht aufgrund sensitiverer Untersuchungen eine Detektion der leukämischen Blasten unterhalb der zytologischen Nachweisgrenze von 1 bis 5 % (14, 65). Gemäß der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO) ist das Erreichen einer MRD-Negativität ein hochsignifikanter Prognosefaktor und ein wichtiger Endpunkt für die Bewertung der Effektivität der ALL-Therapie (52), da sowohl die Rezidivwahrscheinlichkeit nach Ende der Rezidivtherapie als auch der Therapieerfolg einer etwaig folgenden HSZT wesentlich von der Abwesenheit einer MRD abhängig ist bzw. beeinflusst wird. Ein negativer MRD-Status ist demnach ein zentrales Therapieziel in der Behandlung der ALL (52, 66).

Das Erreichen einer MRD-Negativität gilt als wichtiger prognostischer Faktor während der Therapie der ALL. Dies begründet sich in einer nachgewiesenen positiven Korrelation zwischen MRD-Negativität und einer geringeren Rezidivrate sowie einem verlängerten Gesamtüberleben in der Indikation der ALL (56, 67, 68). So konnte in einer deutschen ALL-Studie gezeigt werden, dass das Erreichen der MRD-Negativität nach der zweiten Induktionstherapie und/oder während der Konsolidierungsphase prognostisch signifikant günstig ist, unabhängig davon, ob die behandelten Patienten vor der Therapie zu den Standardrisiko- oder Hochrisikopatienten, zu denen auch die r/r ALL-Patienten zählen, gehörten. Der MRD-Status stellt sowohl bei erwachsenen- als auch bei pädiatrischen ALL-Patienten einen entscheidenden Prognosefaktor dar, da die MRD-Negativität signifikant mit

einer höheren Wahrscheinlichkeit für langanhaltende Remissionen, ein längeres ereignisfreies Überleben und eine gesteigerte 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit korreliert. Dementsprechend hat sich für pädiatrische Patientinnen und Patienten der Nachweis einer MRD als wichtiger Prognosefaktor für das Rezidivrisiko etabliert und wird maßgeblich zur Therapiesteuerung eingesetzt (69-74). Hierbei ist eine konsequente MRD-Bestimmung erforderlich, um ein Ansteigen oder die Persistenz der Leukämie last bereits vor dem Auftreten eines zytologischen Rezidivs zu erkennen und eine therapeutische Intervention frühzeitig in der MRD-Situation einzuleiten. Folglich gehört die Feststellung des MRD-Status mittlerweile zum Versorgungsstandard bei der Überwachung des Therapieansprechens sowie der Nachsorge von adulten und pädiatrischen ALL-Patienten (18, 52, 64, 75, 76).

Die MRD-Negativität beschreibt ein tiefes molekulares Therapieansprechen mit einer Leukämie last unterhalb definierter Nachweisgrenzen. Bei Patientinnen und Patienten in hämatologischer Remission kann sie als Ausdruck eines prognostisch günstigeren Ansprechens verstanden werden. Die hämatologische Remission ist dabei u. a. durch die Erholung peripherer Blutwerte charakterisiert, während der MRD-Status diese Remissionsbeurteilung um eine sensitivere Messung der verbliebenen leukämischen Erkrankung ergänzt (6, 14). Vor diesem Hintergrund ist die MRD-Negativität als Marker einer weitgehenden Reduktion der leukämischen Blasten zu interpretieren, die mit einer stabilen Krankheitskontrolle einhergehen kann und im klinischen Kontext als Ausdruck einer reduzierten Krankheitslast interpretiert wird (6, 52). Damit einhergehend sind die Verbesserung der Lebensqualität und die Verbesserung der Überlebenszeit verknüpft (56, 77).

Auch konnte gezeigt werden, dass die MRD-Negativität in der Indikation ALL prognostisch günstig für eine langanhaltende Remission nach Erhalt einer HSZT ist. Die kumulative Inzidenz für ein Rezidiv über 3 bis 5 Jahre nach der Transplantation war bei Patienten, die vor Transplantation einen negativen MRD-Status aufwiesen, mit 0 % bis 13 % deutlich geringer als bei MRD-positiven Patienten (46 % bis 57 %) (78, 79).

Ein negativer MRD-Status spiegelt nicht nur das Behandlungsansprechen wider, sondern ist auch mit einer prognostisch günstigeren Krankheitsentwicklung, der Verbesserung der Lebensqualität sowie mit einer höheren Überlebenswahrscheinlichkeit assoziiert. Somit ist die Bestimmung des MRD-Status von höchster Relevanz für Kinder und Jugendliche mit r/r B-Vorläufer-ALL und die MRD-Negativitätsrate gemäß §2 Satz 3 der AM-NutzenV als patientenrelevanter Endpunkt zu betrachten (5).

### Dauer des Ansprechens

#### *Operationalisierung*

Die Dauer des Ansprechens wurde als Zeitraum zwischen dem erstmaligen Erreichen eines CR, CRi oder CRp nach Studienstart und einem dokumentierten Rezidiv der Erkrankung oder Tod, unabhängig von der Ursache, definiert. Für die Analyse der DOR werden nur Patienten mit einem erreichten Remissionsstatus (CR, CRi, CRp) inkludiert. Die Analyse der DOR wird unter Anwendung der Kaplan-Meier-Methode durchgeführt. Medianwerte und Quartile werden zusammen mit den zugehörigen zweiseitigen 95 %-KIs berechnet. Die Berechnung der KIs

basieren auf der Brookmeyer-Crowley-Log(-Log)-Transformationsmethode. Die Häufigkeit kategorischer Ereignisse der Patientinnen und Patienten (Rezidiv, Tod, Zensierung) wird in absoluten Zahlen und Prozentsätzen (n/N %) angegeben.

#### *Validität*

Die Validität der DOR wird durch ihre klare und objektive Operationalisierung gewährleistet, die auf präzisen bestimmbaren, interpretationsunabhängigen und messbaren Zeitpunkten beruht.

#### *Patientenrelevanz*

Die Dauer des Ansprechens ist in der Indikation der pädiatrischen r/r B-ALL ein zentraler patientenrelevanter Endpunkt, da sie mehrere Aspekte einer erfolgreichen Therapie abbildet. Als direktes Maß für die anti-leukämische Aktivität der Studienbehandlung zeigt die DOR darüber hinaus eine anhaltende krankheitsfreie Phase mit reduzierter krankheitsspezifischer Symptomatik an (80). Die damit einhergehende Verbesserung des Gesundheitszustandes und der damit verbundenen Erhöhung der Lebensqualität sind für die Patientinnen und Patienten sowie ihre Angehörigen von höchster Relevanz (56, 77). Auf individueller Ebene bevorzugt eine Patientin oder ein Patient stets ein Medikament, auf das er anspricht. Zwischen zwei Medikamenten, auf die eine Patientin oder ein Patient gleichermaßen anspricht, wird stets das mit einer längeren DOR bevorzugt (81). Für den Zeitraum der DOR sind weder erneute Therapien mit den damit verbundenen Nebenwirkungen noch Hospitalisierungen zur Behandlung notwendig. Ein Rezidiv bedeutet hingegen nicht nur die Rückkehr krankheitsspezifischer Symptome, sondern stellt auch eine enorme psychische Belastung für Patientinnen und Patienten sowie deren Angehörige dar (82). Der damit verbundene Endpunkt DOR wird dementsprechend als patientenrelevant erachtet.

### **Direkte HSZT-Rate**

#### *Operationalisierung*

Der Endpunkt „Direkte HSZT-Rate“ umfasst den Anteil der Patienten, die nach der Behandlung mit Inotuzumab ozogamicin eine anschließende konsolidierende HSZT erhalten konnten, bevor eine Post-Induktionstherapie erfolgte. Für die Erhebung des Endpunktes werden nur die Patienten berücksichtigt, bei denen nach der Konsolidierungstherapie mit Inotuzumab ozogamicin ein klar definierter Remissionsstatus (CR/CRi/CRp-Status) festgestellt wurde. Patienten, die diese Remissionskriterien erfüllten, konnten einer anschließenden HSZT zugeführt und in die Berechnung des Endpunkts aufgenommen werden. Die Häufigkeit des kategorischen Ereignisses HSZT wird für die Patientinnen und Patienten in absoluten Zahlen und Prozentsätzen (n/N %) angegeben.

In der INO-Ped-ALL-1-Studie beschränken sich die erfassten Daten auf den Anteil der Patientinnen und Patienten, die nach Beginn der Studienbehandlung eine HSZT erhalten haben. Die Häufigkeit des kategorischen Ereignisses HSZT wird für die Patientinnen und Patienten in absoluten Zahlen und Prozentsätzen (n/N %) angegeben.

### *Validität*

Die Validität des Endpunktes „Direkte HSZT-Rate“ ist durch die eindeutige und objektive Operationalisierung gegeben.

### *Patientenrelevanz*

Gemäß aktuellen nationalen und internationalen Leitlinien ist neben dem Erreichen einer dauerhaften tiefen (molekularen) Remission die anschließende HSZT ein Ziel in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit einer r/r B-ALL und von höchster Relevanz in der Postremissionstherapie (9, 13, 18, 20, 50, 52).

Untersuchungen der Deutschen ALL-Studiengruppe (*German Multicenter Study Group for Adult Acute Lymphoblastic Leukemia*, GMALL) zeigten deutlich, dass bei Patientinnen und Patienten mit r/r ALL ohne eine HSZT das mediane Überleben gering ist (3-Jahres-Überlebensrate < 11 %). Hingegen betrug die 3-Jahres-Überlebensrate von r/r ALL-Patienten, die nach Salvage-Therapie eine HSZT erhalten haben, 23 % bis 38 % (9, 21). Ähnliche Ergebnisse zeigte eine weitere Studie mit 609 adulten r/r ALL Patienten und Patientinnen. Nach erfolgreicher HSZT erreichen bis zu 50 % der transplantierten r/r ALL Patienten eine dauerhafte zytologische Remission, was einer Heilung der Erkrankung entspricht (20). Nach Versagen der Erstlinientherapie konnte in einer französischen Studie zudem gezeigt werden, dass der Erhalt einer konsolidierenden HSZT in zweiter Remission der einzige Faktor ist, der mit einer Verlängerung der krankheitsfreien Zeit und des OS positiv korreliert ist (83).

Vor dem Hintergrund der Schwere der Erkrankung und des begrenzten Angebots an etablierten Therapieoptionen mit kurativem Therapieziel in dem hier vorliegenden Anwendungsgebiet stellt die HSZT, gemäß den Empfehlungen der DGHO, den zentralen etablierten Therapieansatz für Hochrisikopatientinnen und -patienten mit kurativer Intention dar (52). Die klinisch relevante Voraussetzung für die Durchführung einer HSZT bei den betroffenen r/r B-ALL Patienten ist die Wiedererlangung einer stabilen kompletten Remission (CR/CRi/CRp) (13, 15-18, 52). Der Anteil der sich zuvor nicht in Remission befindlichen r/r B-ALL Patienten, die durch die Behandlung mit Inotuzumab ozogamicin als Brückentherapie in eine Remission und damit in einen transplantationsfähigen Zustand überführt sowie in der Folge transplantiert wurden (Direkte HSZT -Rate), beschreibt das Ausmaß der Heilungschance bei dieser ansonsten häufig tödlich verlaufenden Erkrankung und ist damit hochgradig patientenrelevant. Die Relevanz der „Direkten HSZT-Rate“ für die r/r B-ALL Patienten wurde bereits durch den G-BA zuvor anerkannt (49).



## Ereignisfreies Überleben (EFS)

### *Operationalisierung*

Das ereignisfreie Überleben (EFS) ist in der ITCC-059-Studie definiert als der Zeitraum zwischen dem Beginn der Studienbehandlung und dem Auftreten eines ersten Ereignisses. Zu diesen Ereignissen zählen das Nicht-Erreichen einer CR/CRi/CRp, wobei dies als Ereignis am Tag 0 gewertet wird. Weitere Ereignisse umfassen ein Rezidiv, den Tod aus jeglicher Ursache oder das Auftreten eines zweiten Malignoms. Teilnehmende, bei denen bis zum Ende der Nachbeobachtungszeit kein Ereignis auftritt, werden am Tag der letzten Krankheitsbewertung zensiert. Sollte nach der Behandlung keine Krankheitsbewertung erfolgen, wird die Zensierung auf das Datum der ersten Dosis festgelegt. Angegeben wird der Kaplan-Meier-Schätzer für das EFS. Medianwerte und Quartile werden zusammen mit den zugehörigen zweiseitigen 95 %-KI nach der Brookmeyer-Crowley-Log(-Log)-Transformationsmethode berechnet. Die Wahrscheinlichkeit nach 6, 12, 18 und 24 Monaten Ereignisfrei zu sein wird zusammen mit dem zugehörigen zweiseitigen 95 %-KI, basierend auf der Greenwood-Formel unter Verwendung einer Log(-Log)-Transformation, berechnet.

### *Validität*

Die Validität des Endpunktes EFS ist durch die eindeutige und objektive Operationalisierung gegeben.

### *Patientenrelevanz*

Die S1-Leitlinie zur ALL im Kindesalter bewertet die Wahrscheinlichkeit des EFS als einen zentralen prognostischen Faktor (64). Ein Ereignis im Rahmen des Endpunktes EFS, wie etwa ein Rezidiv oder ein Fortschreiten der Krankheit, stellt das eindeutige Scheitern des Therapieansatzes dar. Gleichzeitig wird auch der Versuch, eine „Bridge to Transplant“ zu schaffen – also die Voraussetzung für eine potenziell kurative alloHSZT – als gescheitert angesehen. Dieser Rückschlag wird von Betroffenen häufig als „diagnostischer Schock“ empfunden, da dies häufig einen prognostisch ungünstigen Verlauf ihrer Erkrankung bedeutet (84). Der damit verbundene Endpunkt „Ereignisfreies Überleben“ wird damit als patientenrelevant erachtet.

**Kumulative Inzidenz von Nichtansprechen oder Rezidiv (CIR)***Operationalisierung*

Die kumulative Inzidenz von Nichtansprechen oder Rezidiv ist in der ITCC-059-Studie definiert als die kumulative Wahrscheinlichkeit für das Nicht-Ansprechen oder einem Rezidiv eines Patienten oder einer Patientin. Dabei wird die Zeit zwischen dem Studienbeginn und dem Rezidiv berücksichtigt, wobei konkurrierende Ereignisse einbezogen werden. Patienten und Patientinnen, die auf die Behandlung nicht ansprechen (Non -Responder) werden als Ereignis am Tag 0 betrachtet. Der Tod ohne Rezidiv gilt als konkurrierendes Ereignis. Die kumulative Inzidenz sowie deren Standardfehler werden mithilfe von Grays Methode geschätzt. Die Raten für die Wahrscheinlichkeit des Nicht-Ansprechens oder eines Rezidivs werden mit dem zugehörigen zweiseitigen 95 %-KI, basierend auf der Delta-Methode unter Verwendung einer Log-Log-Transformation berechnet und angegeben.

*Validität*

Die Validität des Endpunktes CIR ist durch die eindeutige und objektive Operationalisierung gegeben.

*Patientenrelevanz*

Im vorliegenden Anwendungsgebiet ist die CIR ein wesentlicher patientenrelevanter Endpunkt, da sie den Anteil der Patienten und Patientinnen erfasst, bei denen die Krankheit trotz Therapie entweder nicht auf die Behandlung anspricht oder nach einer anfänglichen Remission erneut auftritt. Ein solches Ereignis signalisiert das Scheitern eines kurativen Behandlungsansatzes, dargestellt durch das Therapieregime aus Inotuzumab ozogamicin und einer anschließenden alloHSZT, und geht mit einer erheblich verschlechterten Prognose einher (6, 8, 85). Während Kinder und Jugendliche, die eine vollständige und anhaltende Remission erreichen, deutlich bessere Überlebenschancen haben, sind die Aussichten nach einem frühen Rezidiv oder bei Therapieresistenz oft sehr schlecht (86). Mit jedem weiteren Rezidiv nimmt die Wirksamkeit von *Salvage*-Therapien zudem stetig ab (87), was die Bedeutung des Endpunktes der CIR für die Bewertung des Therapieerfolgs unterstreicht. Neben der prognostischen Verschlechterung bedeutet ein erneutes Rezidiv auch eine immense psychische und soziale Belastung für die Betroffenen und ihre Familien, da die intensivierten Behandlungen mit verstärkten Nebenwirkungen, längeren Krankenhausaufenthalten und erheblichen Einschränkungen im Alltag verbunden sind (82). Der Endpunkt CIR erlaubt es, diese Risiken über eine definierte Zeitspanne objektiv zu erfassen und den Erfolg der Behandlung zu bewerten. Folglich wird der Endpunkt CIR als patientenrelevant erachtet.

## **Verträglichkeit**

Im Rahmen der Zulassung eines Arzneimittels muss dessen Unbedenklichkeit und Verträglichkeit anhand der Dokumentation von unerwünschten Ereignissen nachgewiesen werden.

### **Unerwünschte Ereignisse (UE)**

Der Begriff Nebenwirkung bezeichnet eine zusätzliche, schädliche und unbeabsichtigte Reaktion auf den Wirkstoff neben der intendierten Hauptwirkung (88). Dagegen versteht man unter dem Begriff UE jegliche unerwünschte Reaktionen bzw. unerwünschte Effekte, die innerhalb einer interventionellen Studie auftreten, auch unabhängig vom untersuchten Arzneimittel. Die UE wurden standardisiert und gemäß guter klinischer Praxis (*Good Clinical Practice*, GCP) in der ITCC-059 und INO-Ped-ALL-1-Studie für jede Behandlungsgruppe separat mittels Cluster, *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Term* (PT) (nach *Medical Dictionary for Regulatory Activities* [MedDRA] Version 25.1) erhoben (45, 46, 89).

### *Operationalisierung*

In der INO-Ped-ALL-1-Studie erfolgte die Erhebung der UEs ab Gabe der ersten Dosis der Studienmedikation bis zu 9 Wochen nach Gabe letzten Dosis der Studienmedikation. UE wurden als alle Ereignisse definiert, unabhängig von der kausalen Beziehung zur Studienmedikation, basierend auf der Beurteilung des Prüfarztes. Die Häufigkeit der UE wurde nach Toxizitätsgraden 1 bis 5 gemäß den *National Cancer Institute* (NCI) *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) Version 4.03 beschrieben. Für Patientinnen und Patienten, die eine HSZT erhielten, wurde die Häufigkeit von VOD/Sinusoidalem Obstruktionssyndrom (SOS) innerhalb eines Zeitraums von 16 Wochen nach der Transplantation erfasst. Zusätzlich wurde die Inzidenz von Grad-4 nichthämatologischen Toxizitäten sowie therapiebedingter Grad-5 Ereignisse berechnet.

In der ITCC-059-Studie wurden alle beobachteten UE unabhängig von der vermuteten kausalen Beziehung zur Prüfsubstanz ab der Unterzeichnung der Einverständniserklärung bis zu 10 Wochen nach der letzten Dosis der Studienmedikation erfasst, es sei denn, eine neue Behandlung wurde früher begonnen. Nach Ablauf der aktiven Dokumentationsphase waren neue Ereignisse nur dann als Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (SUE) zu melden, wenn sie die Kriterien für ein SUE erfüllten und mindestens eine mögliche Beziehung zur Studienmedikation bestand. Eine Ausnahme bildeten alle Fälle von VOD/SOS, die bis zu einem Jahr nach der Einschreibung als SUE meldepflichtig waren, unabhängig von der Kausalität zur Studienmedikation. Die Auswahl der UE von besonderem Interesse (*Adverse Event of Special Interest*, AESI) erfolgte basierend auf den im Studienprotokoll definierten Kriterien, wobei unerwünschte Ereignisse (schwerwiegend oder nicht schwerwiegend) berücksichtigt wurden, die aus wissenschaftlicher und medizinischer Sicht für die Bewertung von Inotuzumab ozogamicin relevant sind und möglicherweise eine zusätzliche Untersuchung erfordern. Die Erfassung der AESI erfolgte anhand vordefinierter Cluster (z. B. Hepatotoxizität, Infektionen, Neurotoxizität) und gemäß MedDRA (Version 25.1) Preferred Terms, um eine strukturierte und standardisierte Auswertung zu gewährleisten.

Im Rahmen der vorliegenden Studien wurden die UE nach Typ, Häufigkeit, Schweregrad (bewertet gemäß CTCAE Version 4.03) und Zusammenhang mit der Studienmedikation charakterisiert) (45, 46).

Zur Evaluierung der für die Bewertung relevanten Aspekte wurden die folgenden Endpunkte dargestellt:

- UE jeglichen Schweregrads
  - Gesamtrate
  - Häufige UE nach SOC und bevorzugter Bezeichnung (Preferred Term, PT), die bei mindestens 10 % der Patienten und Patientinnen in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind
- Schwere UE (CTCAE Grad  $\geq 3$ )
  - Gesamtrate
  - Häufige schwere UE nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Patienten und Patientinnen in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind
- SUE
  - Gesamtrate
  - Häufige SUE nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Patienten und Patientinnen in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind
- UE, die zum Therapieabbruch führten
  - Gesamtrate
  - Darstellung nach PT
- UE von besonderem Interesse
  - VOD
  - Gesamtrate
  - Darstellung nach Cluster und PT

Alle Analysen basieren auf *Treatment Emergent Adverse Events*, sofern nicht anders angegeben. Die Auswertung der Sicherheitsendpunkte erfolgte mittels roher Ereignisraten.

### *Validität*

Die Häufigkeit aller UE wurde in den beiden Studien für jede Behandlungsgruppe separat erhoben und entsprechend kodiert. Für die ITCC-059-Studie wurde das Auftreten eines UE mittels SOC und PT (MedDRA Version 25.1) erhoben und nach den CTCAE-Kriterien (Version 4.03) klassifiziert und bewertet (45). Für die INO-Ped-ALL-1-Studie wurden unerwünschte Ereignisse und Nebenwirkungen mithilfe der zum Zeitpunkt des Datenabschlusses aktuellen Version (Version 23.1) von MedDRA/J kodiert und nach SOC und PT erfasst. Die Bewertung der Schweregrade erfolgte nach den CTCAE-Kriterien Version 4.03 (46).

Die in beiden Studien angewendete Kategorisierung der UE wurde bereits in abgeschlossenen Verfahren der Nutzenbewertung von Arzneimitteln im Indikationsgebiet Chronische Lymphatische Leukämie sowie im Indikationsgebiet r/r Ph<sup>+</sup>-ALL und r/r Ph<sup>-</sup>-ALL vom G-BA als valide anerkannt (90-92).

### *Patientenrelevanz*

Ein Wirkstoff kann im Rahmen einer Therapie neben der erwünschten Wirkung auf die behandelte Erkrankung auch unerwünschte Wirkungen hervorrufen, die die Patientinnen und Patienten neben der eigentlichen Erkrankung zusätzlich physisch und psychisch belasten können und die die Patientin oder der Patient unmittelbar erlebt und berichtet. Dies kann unter anderem zu einer reduzierten Therapieadhärenz führen. Eine detaillierte Erfassung der UE erlaubt die Erstellung des Toxizitätsprofils einer Medikation und ist daher für eine Nutzen-Risiko-Abwägung unerlässlich. Der Nachweis der Verringerung von Nebenwirkungen zählt zu den Aspekten einer Verbesserung der therapiebedingten Morbidität sowie der Lebensqualität und ist ein durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) anerkannter patientenrelevanter Endpunkt (93). Die Patientenrelevanz ist als allgemein anerkannt in der Nutzenbewertung zu betrachten. Die VerfO des G-BA § 3 Absatz 1, 5. Kapitel nennt die Verringerung der Nebenwirkungen explizit als patientenrelevanten Effekt (4). Gemäß den CTCAE-Kriterien sind UE ab einem Grad 3 als schwer und für den Patienten medizinisch relevant anzusehen. SUE, Therapieabbrüche aufgrund von UE und UE vom CTCAE-Grad  $\geq 3$  werden im Rahmen der Nutzenbewertung als gleichwertig in Bezug auf schwerwiegende Nebenwirkungen bewertet (5, 93, 94).

### **Auswertung der Endpunkte**

Die Analyse der Wirksamkeitsendpunkte und die Auswertung der UE erfolgte gemäß SAP in der ITCC-059-Studie basierend auf der FAS-Population und in der INO-Ped-ALL-1-Studie basierend auf der Per-Protokoll Gruppe bzw. SAS-Population (95, 96). Diese Populationen umfassen alle eingeschlossenen Studienteilnehmer, die mindestens eine Dosis der Behandlung erhalten haben. Für die Per-Protokoll Gruppe sind folgende weitere Kriterien erfüllt:

- Es liegen keine wesentlichen Protokollverstöße vor. Als wesentliche Verstöße gelten unter anderem die Nichterfüllung zentraler Einschlusskriterien oder lebensbedrohliche Dosierungsfehler.
- Eine angemessene Beurteilung der Grunderkrankung wurde zu Studienbeginn durchgeführt.

Wenn Patientinnen oder Patienten aus der Per-Protokoll Gruppe ausgeschlossen werden, werden Sekundäranalysen unter Verwendung des vollständigen Analysesatzes auf der Grundlage des Konzepts der Sensitivitätsanalyse durchgeführt.

Im Ergebnisteil des vorliegenden Modul 4A werden die in Tabelle 4-11 angegebenen Analysen für die patientenrelevanten Endpunkte dargestellt:

Tabelle 4-11: Übersicht der Analysen für die betrachteten patientenrelevanten Endpunkte

| Endpunkt                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Binär | Ereigniszeiten |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|----------------|
| OS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | -     | •              |
| Komplette Remissionsrate                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | •     | -              |
| Gesamtansprechen <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | •     | -              |
| PR                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | •     | -              |
| MRD-Negativitätsrate                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | •     | -              |
| Direkte HSZT-Rate <sup>b</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | •     | •              |
| DOR <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | -     | •              |
| EFS <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | -     | •              |
| CIR <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | -     | •              |
| Verträglichkeit                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | •     | -              |
| <p>a: Endpunkt wurde in der INO-Ped-ALL-1-Studie nicht erhoben.</p> <p>b: In der INO-Ped-Studie wurde keine a priori Operationalisierung des Endpunkts „Direkte HSZT-Rate“ vorgenommen, es wurde der Anteil der Patienten erfasst, die nach Beginn der Studienbehandlung eine HSZT erhielten, ohne spezifische Kriterien wie den Remissionsstatus oder die zeitliche Abfolge zu benennen. Die Gegenüberstellung erfolgt dennoch, da die HSZT-Rate wichtige Hinweise auf die potenzielle Wirksamkeit der Therapie liefert.</p> <p>CIR: Kumulative Inzidenz von Nichtansprechen oder Rezidiv; DOR: Dauer des Ansprechens; EFS: Ereignisfreies Überleben; HSZT: Hämatopoetische Stammzelltransplantation; MRD: Minimale Resterkrankung; OS: Gesamtüberleben; PR: Partielles Ansprechen</p> |       |                |

### Binäre Analysen

Für die Endpunkte OS, CR, ORR, PR, MRD-Negativitätsrate, „Direkte HSZT-Rate“ und Verträglichkeit zeigt die tabellarische Ergebnisdarstellung die Anzahl der Studienteilnehmenden, die in die Analyse eingegangen sind, sowie die Anzahl und den Anteil der Studienteilnehmenden mit mindestens einem Ereignis pro Behandlungsgruppe. Die binären Endpunkte werden in der ITCC-059-Studie als Anteil mit exakten zweiseitigen 95 %- und 90 %-Konfidenzintervallen (nach Clopper-Pearson) dargestellt. Für die Analyse des primären Endpunktes Gesamtansprechen der Phase-2-Kohorte wird unter der Annahme, dass eine Gesamtansprechrate ( $ORR = CR/CR_i/CR_p$ ) von 30 % oder weniger ( $H_0$ ) als nicht vielversprechend gilt und eine ORR von über 55 % ( $H_a$ ) erwartet wird, eine Gesamtzahl von 25 auswertbaren Patientinnen und Patienten angesetzt, um mit einer Power von 80 %  $H_0$  zu verwerfen. Diese Annahme wird mit einem einseitigen Signifikanzniveau von alpha 0,05 unter Verwendung eines exakten Binominaltests getestet. Der entsprechende einseitige p-Wert wird angegeben.

In der INO-Ped-ALL-1-Studie werden die Punktschätzer der binären Endpunkte und deren 95%-Konfidenzintervalle, bestimmt nach der Clopper-Pearson-Methode, angegeben. Alle kategorischen Variablen werden als Häufigkeiten und Prozentsätze dargestellt. Sofern nicht anders angegeben, wird bei der Berechnung der Anteile die Kategorie "fehlend" einbezogen. Das bedeutet, dass die Anzahl der fehlenden Beobachtungen im Nenner berücksichtigt und als eigene Kategorie dargestellt wird.

**Ereigniszeit-Analysen**

Für die Endpunkte EFS, OS, DOR und CIR werden tabellarisch die Anzahl der Studienteilnehmer unter Risiko, die Anzahl und der Anteil der Studienteilnehmenden mit mindestens einem Ereignis sowie die mediane Zeit bis zum Ereignis angegeben (Ereigniszeit-Analyse).

Die Ereigniszeit-Endpunkte werden in der ITCC-059 mithilfe der Kaplan-Meier-Methode oder der Methode konkurrierender Risiken für kumulative Inzidenzfunktionen analysiert, wenn die Zeit bis zur Krankheitsumwandlung als Endpunkt eingeschlossen ist. Die kumulative Inzidenz und deren Standardfehler werden mit der Methode nach Gray geschätzt.

Bei Anwendung der Kaplan-Meier-Methode werden Medianzeiten und Quartile mit den zugehörigen zweiseitigen 95 %-Konfidenzintervallen bereitgestellt, basierend auf der Brookmeyer-Crowley-Log(-Log)-Transformation, wobei keine Bindungen (Ties) unter den beobachteten Überlebenszeiten angenommen werden. Falls mediane Zeiten zum Zeitpunkt der Analyse nicht erreicht werden, werden Überlebensraten zu spezifischen Zeitpunkten zusammen mit den zugehörigen zweiseitigen 95 %-Konfidenzintervallen basierend auf der Greenwood-Formel angegeben.

In der INO-Ped-ALL-1-Studie wird für den Endpunkt OS, die mediane Überlebenszeit nach der Kaplan-Meier-Methode geschätzt. Zur Schätzung des 95 %-Konfidenzintervalls für die mediane Überlebenszeit wird die Brookmeyer- und Crowley-Methode verwendet. Die Überlebensrate am Tag 180 wird geschätzt. Das 95 %-Konfidenzintervall für die Überlebensrate zum Zeitpunkt wird auf Basis einer Log-Log-Transformation nach der Greenwood-Formel geschätzt.

**Fehlende Daten**

In der ITCC-059-Studie wird der Wert zur Baseline als der letzte nicht fehlende Wert vor der ersten Dosis definiert, sofern nicht ausdrücklich anders angegeben. Unvollständige Datumsangaben werden wie folgt behandelt: Wenn Monat und Jahr angegeben sind, aber der Tag fehlt, wird das Datum auf den 15. des Monats gesetzt. Wenn der Monat fehlt, wird er auf Juni gesetzt. Es werden keine weiteren Imputationen fehlender Daten vorgenommen.

In der INO-Ped-ALL-1-Studie werden fehlende Daten nicht imputiert. Bei der Bewertung des Ansprechens werden jedoch Studienteilnehmende, bei denen nach Beginn der Studienbehandlung keine Tumoruntersuchung durchgeführt wird, als nicht-CR/CRi behandelt.

#### 4.2.5.3 Metaanalysen

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

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus ITT-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Metaanalysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung<sup>5</sup> erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als fünf Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie zum Beispiel Bayes'sche Verfahren, Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle oder das Beta-Binomialmodell<sup>6,7</sup> in Erwägung gezogen werden.

Falls die für eine Metaanalyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Metaanalysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet<sup>8</sup> werden.

---

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

<sup>6</sup> Lilienthal J, Sturtz S, Schurmann C et al. Bayesian random-effects meta-analysis with empirical heterogeneity priors for application in health technology assessment with very few studies. *Res Syn Methods* 2024; 15: 275-287.

<sup>7</sup> IQWiG. Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023 [online]. IQWiG, Köln, 2023. <https://www.iqwig.de/de/methoden/methodenpapier.3020.html>.

<sup>8</sup> Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.



Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistischer Maße auf Vorliegen von Heterogenität<sup>9, 5</sup> erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (zum Beispiel p-Wert für Heterogenitätsstatistik  $\geq 0,05$ ), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

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

Nicht zutreffend.

#### 4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

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

Nicht zutreffend.

---

<sup>9</sup> Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.

#### 4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

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

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

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

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

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

*Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen beziehungsweise die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.*

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

Entsprechend den Vorgaben des G-BA sollen potenzielle Effektmodifikatoren auf der Basis von Interaktionstests untersucht werden. Im Rahmen nicht-kontrollierter Studien sind Interaktionstests allerdings nicht möglich. Bei einarmigen Studien kann nicht zwischen einer potenziellen Effektmodifikation und einem Effekt durch einen prognostischen Faktor oder unterschiedliche Basisrisiken differenziert werden. Zudem wären Subgruppenanalysen aufgrund der geringen Anzahl an Studienteilnehmenden nicht aussagekräftig bzw. nach den vom G-BA definierten Kriterien nicht durchführbar (Abschnitt 4.3.1.3.2).

Da es sich bei den Zulassungsstudien ITCC-059 und INO-Ped-ALL-1 um einarmige, offene Studien handelt und Subgruppenanalysen dementsprechend keine Informationen über eine mögliche Effektmodifikation bieten, werden im vorliegenden Modul 4 keine Subgruppenanalysen dargestellt. Dieses Vorgehen wurde in anderen Nutzenbewertungsverfahren akzeptiert (97-99).

#### 4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

In den letzten Jahren wurden zahlreiche Methoden zur Durchführung indirekter Vergleiche entwickelt. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen<sup>10</sup>. Eine Ausnahme stellt das Vorliegen eines dramatischen Effekts dar. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche nach Bucher et al. (1997)<sup>11</sup> oder komplexere Netzwerk-Metaanalysen (auch als „MTC Metaanalysen“ oder „Multiple Treatment Metaanalysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Gängige Verfahren für Netzwerk-Metaanalysen sind hierbei Bayes'sche Methoden nach Lu und Ades (2004)<sup>12</sup> sowie frequentistische Methoden nach Rücker (2012)<sup>13</sup>.

---

<sup>10</sup> Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDS und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: [http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202\\_IQWiG\\_GMDS\\_IBS\\_DR.pdf](http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWiG_GMDS_IBS_DR.pdf).

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

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

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

Zur Durchführung frequentistischer Netzwerk-Metaanalysen hat sich seit einiger Zeit das Programm netmeta<sup>14</sup> etabliert. Wie in paarweisen Metaanalysen sollte auch bei Netzwerk-Metaanalysen standardmäßig ein Modell mit zufälligen Effekten gewählt werden.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nur durch Zufall erklärbar ist<sup>15</sup>.

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators beziehungsweise der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades). Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen<sup>16, 17, 18</sup>

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

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und gegebenenfalls Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*

---

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

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

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

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

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

- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (gegebenenfalls inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages et cetera; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

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

Nicht zutreffend.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

##### 4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

Tabelle 4-12: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie                                                                                                                                                                | Zulassungsstudie (ja/nein) | Sponsor (ja/nein) | Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend) | Studiendauer ggf. Datenschnitt                                 | Therapiearme                             |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|-------------------|------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|------------------------------------------|
| B1931036 (NCT05748171)                                                                                                                                                | Nein                       | Ja                | Laufend                                        | Studienbeginn: 17.05.2023<br>Geplantes Studienende: 04.11.2036 | Inotuzumab ozogamicin ALLR3 <sup>a</sup> |
| a: Mitoxantron, Vincristin, Dexamethason und PEG-Asparaginase (Ersatz: Erwinia-Asparaginase bei Überempfindlichkeit).<br>ggf.: gegebenenfalls; PEG: Polyethylenglykol |                            |                   |                                                |                                                                |                                          |

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-12 hat, das heißt, zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

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

Stand der Information: 17.04.2026

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-12 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-13: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studienbezeichnung     | Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie |
|------------------------|-----------------------------------------------------|
| B1931036 (NCT05748171) | Es liegen keine Ergebnisse vor.                     |



**4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Recherche**

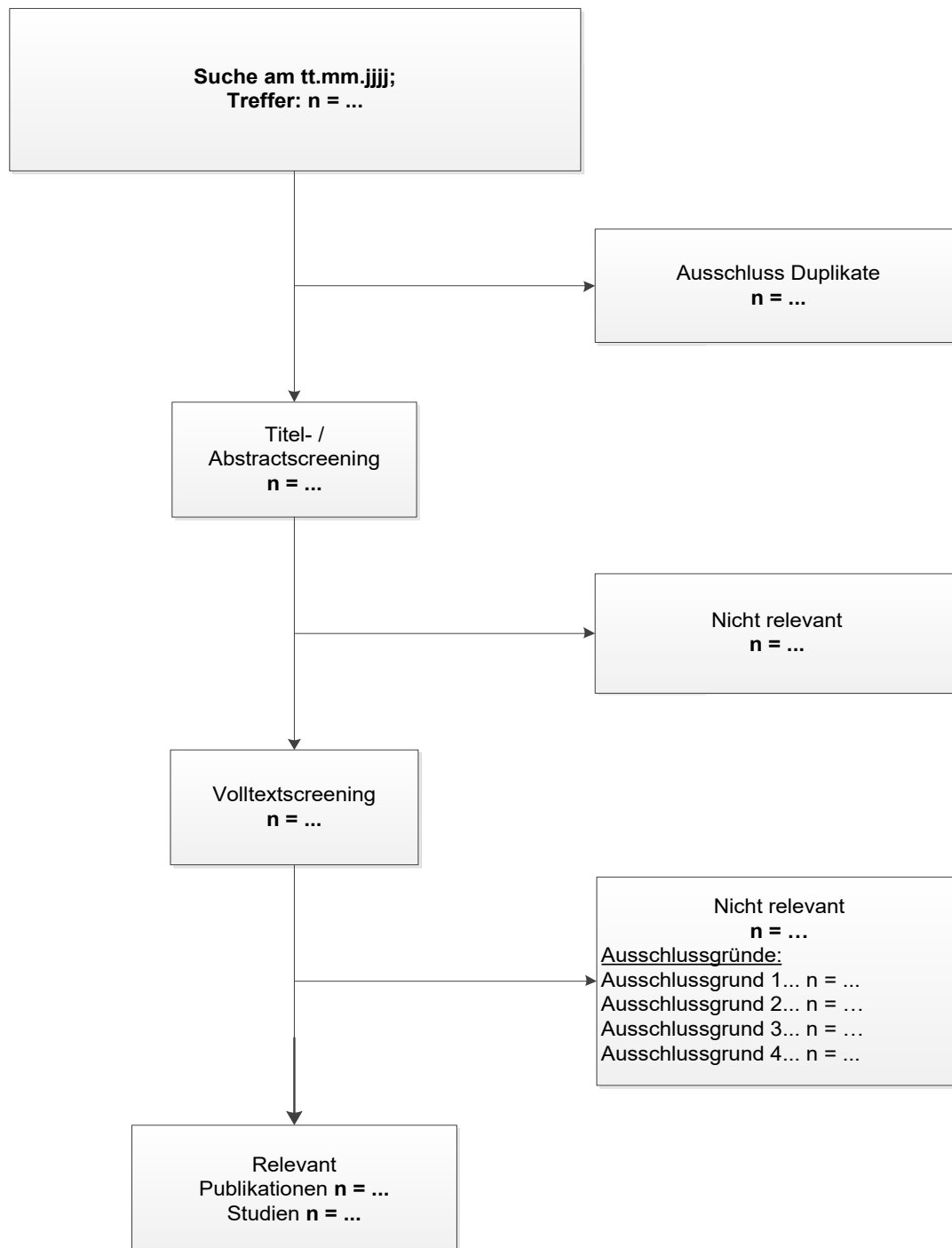
*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Recherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (das heißt über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Recherche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

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

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

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

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



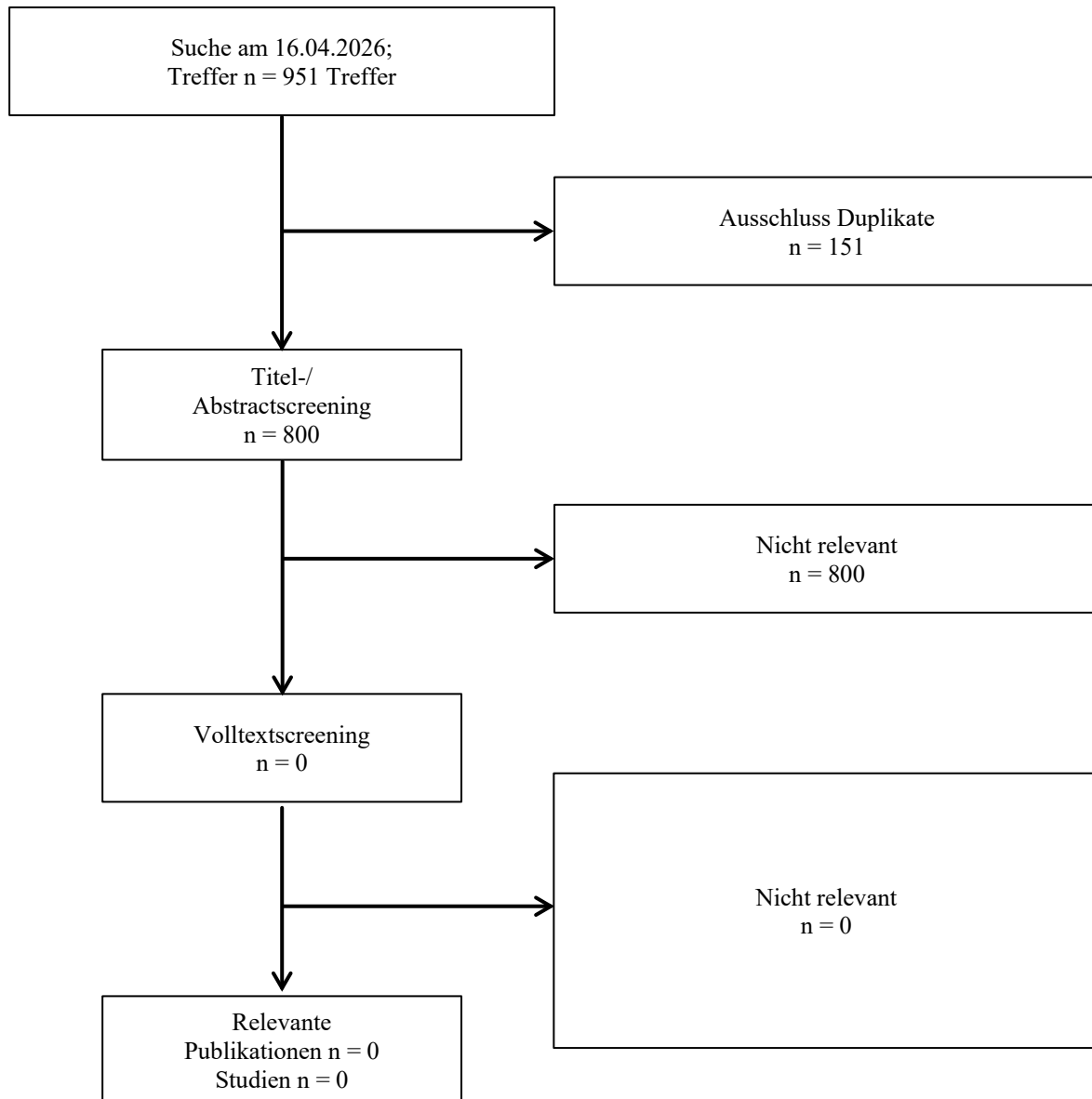


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Recherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die systematische Literaturrecherche nach RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff Inotuzumab ozogamicin wurde am 16.04.2026, wie in Abschnitt 4.2.3.2 beschrieben, durchgeführt. Die verwendeten Suchstrategien befinden sich in Anhang 4-A. Die nach der Entfernung von Dubletten verbleibenden 800 Treffer wurden anhand von Abstract/ Titel unter Zuhilfenahme der in Abschnitt 4.2.2 spezifizierten Ein-/ Ausschlusskriterien selektiert. Es wurden keine Publikationen als potenziell relevant identifiziert.

**4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken**

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister/Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (zum Beispiel Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse et cetera). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-11) und ob die Studie auch durch die bibliografische Recherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

Tabelle 4-14: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie                                                                                                                                                                                                                                      | Identifikationsorte<br>(Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate <sup>a</sup> ) | Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein) | Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein) | Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend) |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|
| Es wurden keine relevanten RCTs identifiziert.                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                      |                                                                                   |                                                                         |                                              |
| a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. |                                                                                                                      |                                                                                   |                                                                         |                                              |

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-14 hat, das heißt zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

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

Die Angaben der Tabelle 4-14 bilden den Informationsstand vom 17.04.2026 ab.

#### 4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses

*Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (zum Beispiel Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-12) und ob die Studie auch durch die bibliografische Recherche beziehungsweise Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

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

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

Tabelle 4-15: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie                                                   | Relevante Quellen <sup>a</sup> | Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein) | Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein) | Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein) |
|----------------------------------------------------------|--------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| Es wurden keine relevanten RCTs identifiziert.           |                                |                                                                                   |                                                                         |                                                                                             |
| a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA. |                                |                                                                                   |                                                                         |                                                                                             |

*Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-15 hat, das heißt, zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.*

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

Die Angaben der Tabelle 4-15 bilden den Informationsstand vom 16.04.2026 ab.

**4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

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

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

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

Tabelle 4-16: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Studienkategorie                                                |                                           |                          | verfügbare Quellen <sup>a</sup>   |                                                  |                                                                 |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|--------------------------|-----------------------------------|--------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein) | gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein) | Studie Dritter (ja/nein) | Studienberichte (ja/nein [Zitat]) | Register-einträge <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat]) | Publikation und sonstige Quellen <sup>d</sup> (ja/nein [Zitat]) |
| <b>ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                 |                                           |                          |                                   |                                                  |                                                                 |
| Es wurden keine relevanten RCTs identifiziert.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                 |                                           |                          |                                   |                                                  |                                                                 |
| a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (zum Beispiel Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste.<br>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.<br>c: Zitat der Studienregistereinträge.<br>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses.<br>ggf.: gegebenenfalls |                                                                 |                                           |                          |                                   |                                                  |                                                                 |

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

##### **4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen**

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

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

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

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

Tabelle 4-17: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| <b>Studie</b>        | <b>Studiendesign</b><br><RCT,<br>doppelblind/einfach,<br>verblindet/offen,<br>parallel/cross-over et<br>cetera> | <b>Population</b><br><relevante<br>Charakteristika,<br>zum Beispiel<br>Schweregrad> | <b>Interventionen</b><br>(Zahl der<br>randomisierten<br>Patienten) | <b>Studiendauer/<br/>Datenschnitte</b><br><gegebenenfalls Run-<br>in, Behandlung,<br>Nachbeobachtung>                                                                                                                   | <b>Ort und<br/>Zeitraum der<br/>Durchführung</b>                     | <b>Primärer Endpunkt;<br/>patientenrelevante<br/>sekundäre Endpunkte</b>                                          |
|----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <Studie 1>           | RCT, doppelblind,<br>parallel                                                                                   | Jugendliche und<br>Erwachsene,<br>leichtes bis<br>mittelschweres<br>Asthma          | <Gruppe 1><br>(n= 354)<br><Gruppe 2><br>(n= 347)                   | Run-in: zwei Wochen<br>Behandlung: sechs<br>Monate<br>1. Datenschnitt:<br>01.07.2015<br>(zum Beispiel geplante<br>Interimsanalyse)<br>2. Datenschnitt:<br>01.01.2016<br>(zum Beispiel<br>Anforderung EMA,<br>ungeplant) | Europa<br>(Deutschland,<br>Frankreich,<br>Polen)<br>9/2003 – 12/2004 | FEV1;<br>Asthma-Symptome,<br>Exazerbationen,<br>gesundheitsbezogene<br>Lebensqualität,<br>unerwünschte Ereignisse |
| Nicht<br>zutreffend. |                                                                                                                 |                                                                                     |                                                                    |                                                                                                                                                                                                                         |                                                                      |                                                                                                                   |



Tabelle 4-18: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie            | <Gruppe 1> | <Gruppe 2> | <i>gegebenenfalls weitere Spalten mit<br/>Behandlungscharakteristika<br/>zum Beispiel Vorbehandlung,<br/>Behandlung in der Run-in-Phase<br/>et cetera</i> |
|-------------------|------------|------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Nicht zutreffend. |            |            |                                                                                                                                                           |

Tabelle 4-19: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie<br>Gruppe  | N | Alter<br>(Jahre) | Geschlecht<br>w/m (%) | <i>gegebenenfalls weitere Spalten mit<br/>Populationscharakteristika<br/>zum Beispiel Dauer der Erkrankung,<br/>Schweregrad, Therapieabbrecher,<br/>Studienabbrecher, weitere Basisdaten<br/>projektabhängig</i> |
|-------------------|---|------------------|-----------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Nicht zutreffend. |   |                  |                       |                                                                                                                                                                                                                  |

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

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

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

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

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

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 4-20: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie               | Adäquate Erzeugung<br>der Randomisierungs-<br>sequenz | Verdeckung der<br>Gruppeneinteilung | Verblindung |                         | Ergebnisunabhängige<br>Berichterstattung | Keine sonstigen<br>Aspekte | Verzerrungspotenzial<br>auf Studienebene |
|----------------------|-------------------------------------------------------|-------------------------------------|-------------|-------------------------|------------------------------------------|----------------------------|------------------------------------------|
|                      |                                                       |                                     | Patient     | Behandelnde<br>Personen |                                          |                            |                                          |
| Nicht<br>zutreffend. |                                                       |                                     |             |                         |                                          |                            |                                          |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

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.

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

Tabelle 4-21: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie               | <Mortalität> | <Gesundheits-<br>bezogene<br>Lebensqualität> | <Endpunkt> | <Endpunkt> | <Endpunkt> |
|----------------------|--------------|----------------------------------------------|------------|------------|------------|
| Nicht<br>zutreffend. |              |                                              |            |            |            |

##### 4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT

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

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

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

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

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

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

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

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

1. Falls in einer Studie Responderanalysen unter Verwendung einer MID präspezifiziert sind und das Responsekriterium mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten Erhebungsinstruments entspricht, sind diese Responderanalysen für die Bewertung darzustellen.
2. Falls präspezifiziert Responsekriterien im Sinne einer MID unterhalb von 15 % der Skalenspannweite liegen, bestehen in diesen Fällen und solchen, in denen gar keine Responsekriterien präspezifiziert wurden, aber stattdessen Analysen kontinuierlicher Daten zur Verfügung stehen, verschiedene Möglichkeiten. Entweder können post hoc spezifizierte Analysen mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite dargestellt werden. Alternativ können Analysen der kontinuierlichen Daten dargestellt werden, für die Relevanzbewertung ist dabei auf ein allgemeines statistisches Maß in Form von standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMDs, in Form von Hedges' g) zurückzugreifen. Dabei ist eine Irrelevanzschwelle als Intervall von -0,2 bis 0,2 zu verwenden: Liegt das zum Effektschätzer korrespondierende Konfidenzintervall vollständig außerhalb dieses Irrelevanzbereichs, wird davon ausgegangen, dass die Effektstärke nicht in einem sicher irrelevanten Bereich liegt. Dies soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als klein angesehen werden kann.
3. Liegen sowohl geeignete Responderanalysen (Responsekriterium präspezifiziert mindestens 15 % der Skalenspannweite oder post hoc genau 15 % der Skalenspannweite) als auch Analysen stetiger Daten vor, sind die Responderanalysen darzustellen.

Zu UE sind folgende Auswertungen vorzulegen:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Tabelle 4-22: 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 4-23: 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.*

*Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-23 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.*

Nicht zutreffend.

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

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

Tabelle 4-24: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Nicht zutreffend.

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

<Abbildung Metaanalyse>

Abbildung 4-2: Metaanalyse 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 Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.<sup>19</sup>

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

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

---

<sup>19</sup> unbesetzt

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

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

Tabelle 4-25: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

| Endpunkt<br>Studie                                                                                                                | Alter | Geschlecht | <Effekt-<br>modifikator-<br>a> | <Effekt-<br>modifikator-<br>b> | <Effekt-<br>modifikator-c> | <Effekt-<br>modifikator-<br>d> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|------------|--------------------------------|--------------------------------|----------------------------|--------------------------------|
| Nicht zutreffend                                                                                                                  |       |            |                                |                                |                            |                                |
| ●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse.<br>n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt |       |            |                                |                                |                            |                                |

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-26 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ( $p < 0,05$ ) Interaktionsterme.

Tabelle 4-26: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>

| Endpunkt<br>Studie | Alter | Geschlecht | <Effekt-<br>modifikator-a> | <Effekt-<br>modifikator-b> | <Effekt-<br>modifikator-c> | <Effekt-<br>modifikator-d> |
|--------------------|-------|------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| Nicht zutreffend   |       |            |                            |                            |                            |                            |
| k.A.: keine Angabe |       |            |                            |                            |                            |                            |

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

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

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

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

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

*Sofern ein Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte aus indirekten Vergleichen im EU-Dossier hinterlegt ist und dieser Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.*

Tabelle 4-27: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

| Studie            | <Mortalität> | <Gesundheitsbezogene 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 drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

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

Tabelle 4-28: 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.*

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

Nicht zutreffend.

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

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

Tabelle 4-29: 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 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für &lt;Endpunkt xxx&gt; in RCT für indirekte Vergleiche

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-30 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Nicht zutreffend.

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

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

Tabelle 4-31: Ergebnisse für &lt;Endpunkt xxx&gt; aus RCT für indirekte Vergleiche

| Studie            | Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1) |
|-------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 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:* Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Metaanalysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.
- *Ergebnisse zu den Effekten:* Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.

- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

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

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

Nicht zutreffend.

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

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

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

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

Nicht zutreffend.

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

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

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

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

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

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

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

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

Nicht zutreffend.

#### **4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien**

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

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

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

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



Tabelle 4-32: 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.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-32 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

Sofern ein Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte aus nicht randomisierten vergleichenden Studien im EU-Dossier hinterlegt ist und dieser Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-33: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

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

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

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

Tabelle 4-34: Operationalisierung von &lt;Endpunkt xxx&gt;

| 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 4-35: Verzerrungsaspekte für &lt;Endpunkt xxx&gt; – nicht randomisierte vergleichende Studien

| Studie            | Verblindung<br>Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung<br>des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige<br>Berichterstattung | Keine sonstigen<br>Aspekte |
|-------------------|--------------------------------|----------------------------------------|------------------------------------------|----------------------------|
| Nicht zutreffend. |                                |                                        |                                          |                            |

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

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

Nicht zutreffend.

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

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

Nicht zutreffend.

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

#### 4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

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

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

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

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

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

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

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

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

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

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

#### 4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen

Tabelle 4-36: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Zulassungsstudie (ja/nein) | Sponsor (ja/nein) | Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend) | Studiendauer ggf. Datenschnitt                                     | Therapiearme          |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|-------------------|------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| ITCC-059<br>(EudraCT 2016-000227-71, NTR5736)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Ja                         | Nein <sup>a</sup> | Laufend                                        | Studienbeginn: 19.01.2017<br>Studienende <sup>b</sup> : 01.10.2028 | Inotuzumab ozogamicin |
| INO-Ped-ALL-1<br>(JPRN-UMIN000033351)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Ja                         | Nein <sup>a</sup> | Abgeschlossen                                  | Studienbeginn: 18.10.2018<br>Studienende: 18.09.2020               | Inotuzumab ozogamicin |
| MD Anderson Ph2<br>(NCT01134575, 2009-0872, NCI-2011-01699)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Nein                       | Nein <sup>a</sup> | Abgeschlossen                                  | Studienbeginn: 04.06.2010<br>Studienende: 18.04.2018               | Inotuzumab ozogamicin |
| AALL1621<br>(NCT02981628)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Nein                       | Nein <sup>a</sup> | Laufend                                        | Studienbeginn: 19.06.2017<br>Geplantes Studienende: 31.12.2026     | Inotuzumab ozogamicin |
| <p>a: Finanzielle Beteiligung von Pfizer mittels Forschungsfinanzierung. Die Studie wird nicht von Pfizer durchgeführt.</p> <p>b: Die im vorliegenden Dossier dargestellten Kohorten (Stratum 1A und Phase-2-Kohorte) sowie Stratum 1B sind Bestandteil des pädiatrischen Prüfplans (EMA-001429-PIP01-13-M06) und wurden vollständig abgeschlossen (Studienende: 12.09.2022).</p> <p>ggf.: gegebenenfalls</p> |                            |                   |                                                |                                                                    |                       |

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-36 hat, das heißt, zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

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

Die Angaben in Tabelle 4-36 entsprechen dem Stand vom 17.04.2026.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-36 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

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

Tabelle 4-37: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studienbezeichnung                                                                                                                                      | Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| MD Anderson Ph2<br>(NCT01134575, 2009-0872,<br>NCI-2011-01699)                                                                                          | Keine zulassungsbegründende Studie <sup>a</sup>     |
| AALL1621<br>(NCT02981628)                                                                                                                               | Keine zulassungsbegründende Studie <sup>a</sup>     |
| a: Bei Orphan Drugs wird das Ausmaß des Zusatznutzens vom G-BA auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien bestimmt (4). |                                                     |

#### 4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

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

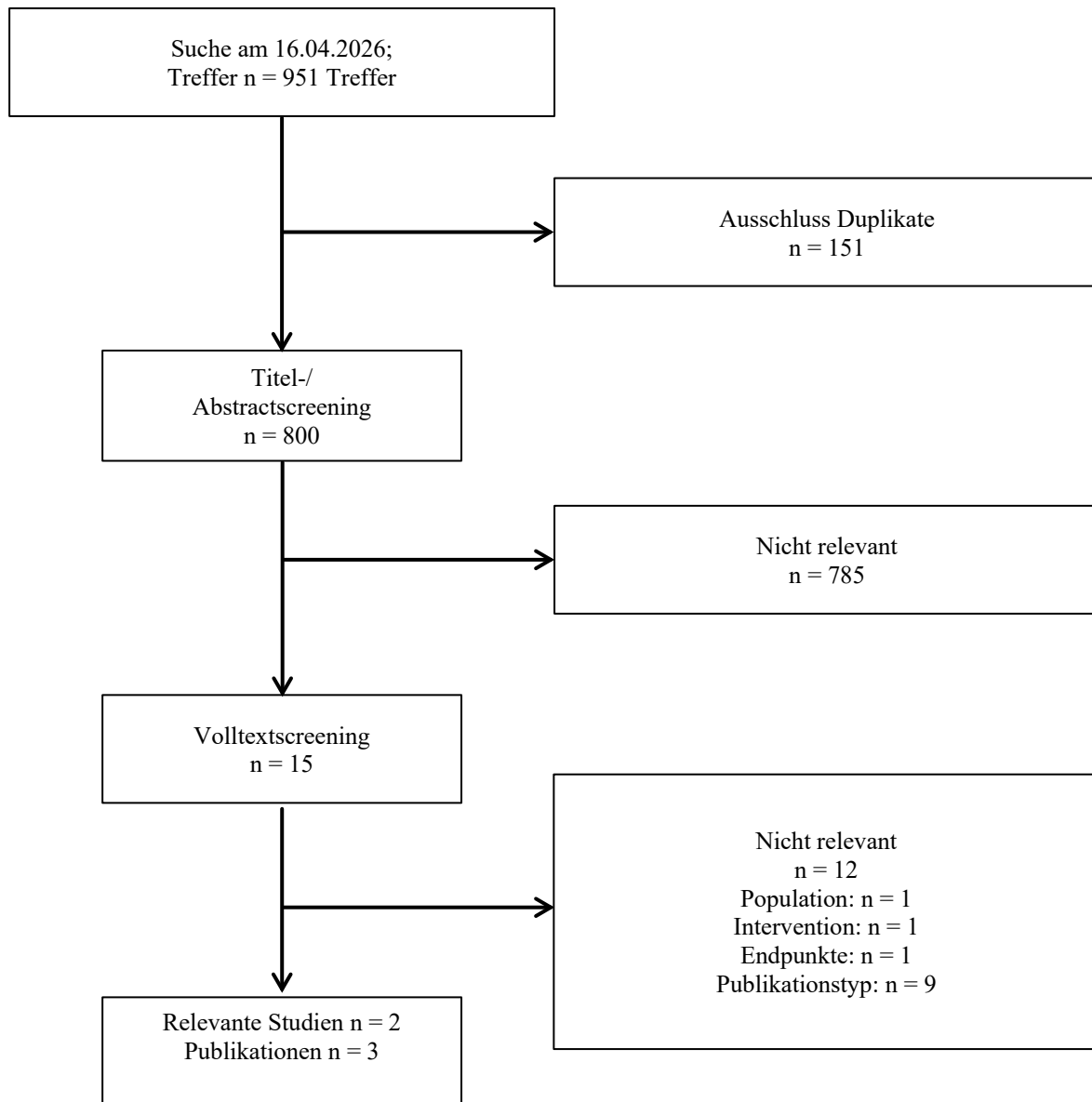


Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliographischen Literaturrecherche – Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die systematische Literaturrecherche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Wirkstoff Inotuzumab ozogamicin wurde am 16.04.2026, wie in Abschnitt 4.2.3.2 beschrieben, durchgeführt. Die verwendeten Suchstrategien befinden sich in Anhang 4-A. Die nach der Entfernung von Dubletten verbleibenden 800 Treffer wurden anhand von Abstract/ Titel unter Zuhilfenahme der in Abschnitt 4.2.2 spezifizierten Ein-/ Ausschlusskriterien selektiert. Es wurden 15 Publikationen als potenziell relevant identifiziert und nachfolgend im Volltext

evaluiert. Von diesen 15 Publikationen in der Volltextsichtung wurden 12 für nicht relevant befunden und ausgeschlossen (Anhang 4-C). Die verbleibenden 3 Publikationen wurden nach Sichtung der Volltexte eingeschlossen (100-102). Diese Publikationen beschreiben die Ergebnisse der eingeschlossenen Studien ITCC-059 und INO-Ped-ALL-1.

#### **4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken**

*Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-36) 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 4-38: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Identifikationsorte<br>(Name des Studienregisters/<br>der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate <sup>a</sup> ) | Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein) | Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein) | Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend) |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|
| ITCC-059                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | ClinicalTrials.gov (103)<br>WHO ICTRP (104-106)<br>CTIS (107)                                                           | Ja                                                                                | Ja                                                                      | Laufend <sup>b</sup>                         |
| INO-Ped-ALL-1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | WHO ICTRP (108)                                                                                                         | Ja                                                                                | Ja                                                                      | Abgeschlossen                                |
| <p>a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>b: Die im vorliegenden Dossier dargestellten Kohorten (Stratum 1A und Phase-2-Kohorte) sowie Stratum 1B sind Bestandteil des pädiatrischen Prüfplans (EMA-001429-PIP01-13-M06) und wurden vollständig abgeschlossen (Studienende: 12.09.2022).</p> <p>CTIS: <i>Clinical Trials Information System</i>; EU-CTR: <i>European Union Clinical Trials Register</i>, WHO: <i>World Health Organization</i>, ICTRP: <i>International Clinical Trials Registry Platform</i></p> |                                                                                                                         |                                                                                   |                                                                         |                                              |

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-38 hat, das heißt zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

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

Die Angaben der Tabelle 4-38 bilden den Informationsstand vom 17.04.2026 ab.

#### 4.3.2.3.1.4 Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (zum Beispiel Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-36) und ob die Studie auch durch die bibliografische Recherche beziehungsweise Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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



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

Tabelle 4-39: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie                                                                                                      | Relevante Quellen <sup>a</sup> | Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein) | Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein) | Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein) |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| Die Suche nach der Studie ITCC-059 und INO-Ped-ALL-1 und ihren Studienkürzeln führte zu keinen Ergebnissen. |                                |                                                                                   |                                                                         |                                                                                             |
| a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.<br>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss               |                                |                                                                                   |                                                                         |                                                                                             |

*Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-39 hat, das heißt, zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.*

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

Die Angaben der Tabelle 4-39 bilden den Informationsstand vom 16.04.2026 ab.

#### 4.3.2.3.1.5 Resultierender Studienpool: weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.2.3.1.1, 4.3.2.3.1.2, 4.3.2.3.1.3 und 4.3.2.3.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.*

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

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

Tabelle 4-40: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Studienkategorie                                                   |                                              |                             | verfügbare Quellen <sup>a</sup>      |                                                     |                                                                    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|-----------------------------|--------------------------------------|-----------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels<br>(ja/nein) | gesponserte Studie <sup>b</sup><br>(ja/nein) | Studie Dritter<br>(ja/nein) | Studienberichte<br>(ja/nein [Zitat]) | Register-einträge <sup>c</sup><br>(ja/nein [Zitat]) | Publikation und sonstige Quellen <sup>d</sup><br>(ja/nein [Zitat]) |
| <b>ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                    |                                              |                             |                                      |                                                     |                                                                    |
| <b>Einarmige Studie</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                    |                                              |                             |                                      |                                                     |                                                                    |
| ITCC-059                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Ja                                                                 | Nein <sup>e</sup>                            | Ja                          | Ja (45)                              | Ja (103-105)<br>(106, 107)                          | Ja (101, 102)                                                      |
| INO-Ped-ALL-1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Ja                                                                 | Nein <sup>e</sup>                            | Ja                          | Ja (46)                              | Ja (108)                                            | Ja (100)                                                           |
| <p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p> <p>e: Finanzielle Beteiligung von Pfizer mittels Forschungsfinanzierung. Die Studie wird nicht von Pfizer durchgeführt.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; ggf.: gegebenenfalls; z. B.: zum Beispiel</p> |                                                                    |                                              |                             |                                      |                                                     |                                                                    |

#### 4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

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

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

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

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

##### 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. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

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

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

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

Tabelle 4-41: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie                | Studiendesign<br><RCT,<br>doppelblind/einfach<br>, verblindet/offen,<br>parallel/cross-over<br>etc.> | Population<br><relevante<br>Charakteristik<br>a, z. B.<br>Schweregrad>                      | Interventionen<br>(Zahl der<br>randomisierten<br>Patienten) | Studiendauer/<br>Datenschnitte<br><ggf. Run-in,<br>Behandlung,<br>Nachbeobacht-<br>ung> | Ort und<br>Zeitraum der<br>Durchführung                                                                                                                                                                                                                              | Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre<br>Endpunkte                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|-----------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ITCC-059 <sup>a</sup> | Phase I-II, offen,<br>nicht vergleichend,<br>multizentrisch                                          | Kinder und<br>Jugendlichen<br>(ab 1 Jahr bis<br>17 Jahren) mit<br>r/r<br>B-Vorläufer<br>ALL | Inotuzumab<br>ozogamicin<br>(n = 41) <sup>b</sup>           | Stratum 1A:<br>30.09.2022;<br>Phase-2-<br>Kohorte:<br>07.10.2022<br>sCSR:<br>31.07.2025 | <u>Ort:</u><br>22 Studienzen-<br>tren in<br>11 Länder:<br>Österreich,<br>Tschechische<br>Republik,<br>Dänemark,<br>Frankreich,<br>Deutschland,<br>Irland, Israel,<br>Italien, Spanien,<br>Schweden und<br>die Niederlande<br><u>Zeitraum:</u><br>01/2017-<br>09/2022 | <b>Stratum 1A:</b><br><u>Primärer Endpunkt:</u><br>DLTs während des ersten<br>Behandlungszyklus<br><u>Sekundäre Endpunkte:</u><br>1. Sicherheit und<br>Verträglichkeit:<br>UE, Auftreten (toxischer<br>Tod), Auftreten<br>(VOD/SOS),<br>Laboranomalien,<br>Kumulative Inzidenz der<br>nicht rezidivierenden<br>Mortalität<br>2. Messungen der<br>antileukämischen<br>Wirkung:<br>Gesamtansprechrate,<br>MRD-Negativität, DOR,<br>HSZT-Rate,<br>Anzahl/Prozentsatz<br>CAR-T-Zell therapierter<br>Teilnehmender nach | <b>Phase-2-Kohorte</b><br><u>Primärer Endpunkt:</u><br>Gesamtansprechrate<br><u>Sekundäre Endpunkte:</u><br>1. Sicherheit und<br>Verträglichkeit:<br>UE, Auftreten (toxischer<br>Tod), Auftreten<br>(VOD/SOS),<br>Laboranomalien,<br>Kumulative Inzidenz der<br>nicht rezidivierenden<br>Mortalität<br>2. Messungen der<br>antileukämischen<br>Wirkung:<br>Gesamtansprechrate (nach<br>Zyklus 1), MRD-<br>Negativität, DOR, HSZT-<br>Rate, Anzahl/Prozentsatz<br>CAR-T-Zell therapierter<br>Teilnehmender nach |

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

| Studie                | Studiendesign<br><RCT,<br>doppelblind/einfach<br>, verblindet/offen,<br>parallel/cross-over<br>etc.> | Population<br><relevante<br>Charakteristik<br>a, z. B.<br>Schweregrad>                      | Interventionen<br>(Zahl der<br>randomisierten<br>Patienten) | Studiendauer/<br>Datenschnitte<br><ggf. Run-in,<br>Behandlung,<br>Nachbeobacht-<br>ung>                                                                                                                          | Ort und<br>Zeitraum der<br>Durchführung                                                  | Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre<br>Endpunkte                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|-----------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                       |                                                                                                      |                                                                                             |                                                             |                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                          | Studienbehandlung, EFS,<br>OS, CIR<br>3. Pharmakokinetische<br>Serumparameter<br>4. Pharmakodynamische<br>Parameter<br>5. Sonstige Endpunkte:<br>Gesamtansprechrate<br>ohne Erholung von<br>CD19 <sup>+</sup> B-Zellen/Ig<br>unterhalb<br>altersabhängiger LLN,<br>Prozentsatz der<br>Teilnehmenden mit<br>ADAs                                   |
| INO-<br>Ped-<br>ALL-1 | Phase I-II, offen,<br>nicht vergleichend,<br>multizentrisch                                          | Kinder und<br>Jugendlichen<br>(ab 1 Jahr bis<br>17 Jahren) mit<br>r/r<br>B-Vorläufer<br>ALL | Inotuzumab<br>ozogamicin<br>(n = 6)                         | Mediane Dauer<br>der Behandlung:<br>57,5 Tage<br>Mediane Dauer<br>des Follow-Up:<br>202,5 Tage<br>Mediane Anzahl<br>der Zyklen: 2,5<br>Mediane<br>Gesamtdosis:<br>3,55 mg/m <sup>2</sup><br>Median RDI:<br>100 % | <u>Ort:</u><br>5 Studienzen-<br>tren in Japan<br><u>Zeitraum:</u><br>10/2018–<br>09/2020 | <b>Gesamtpopulation</b><br><u>Primärer Endpunkt:</u><br>Inzidenz der DLTs im ersten Behandlungszyklus von<br>Inotuzumab ozogamicin.<br><u>Sekundäre Endpunkte:</u><br>Pharmakokinetisches Profil von Inotuzumab<br>ozogamicin, Sicherheitsprofil (einschließlich<br>VOD/SOS), Rate der kompletten Remission (CR/CRi),<br>MRD-Negativitätsrate, OS |

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

| Studie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Studiendesign                                                                       | Population                                               | Interventionen<br>(Zahl der<br>randomisierten<br>Patienten) | Studiendauer/<br>Datenschnitte                        | Ort und<br>Zeitraum der<br>Durchführung | Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre<br>Endpunkte |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|-----------------------------------------|--------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | <RCT,<br>doppelblind/einfach<br>, verblindet/offen,<br>parallel/cross-over<br>etc.> | <relevante<br>Charakteristik<br>a, z. B.<br>Schweregrad> |                                                             | <ggf. Run-in,<br>Behandlung,<br>Nachbeobacht-<br>ung> |                                         |                                                              |
| <p>a Die zur Nutzenbewertung in Abschnitt 4.3.2.3.3 dargestellten Ergebnisse beziehen sich auf die Studienpopulation gemäß Zulassung. Diese umfasst Patientinnen und Patienten aus Stratum 1A und der Phase-2-Kohorte, die mit Inotuzumab ozogamicin in einer Dosis von 1,8 mg/m<sup>2</sup> KOF entsprechend den Angaben in der Fachinformation behandelt wurden.</p> <p>b: Die Patientenzahl umfasst n = 13 aus Stratum 1A und n = 28 aus der Phase-2-Kohorte, die mit 1,8 mg/m<sup>2</sup> KOF Inotuzumab ozogamicin gemäß Fachinformation behandelt wurden.</p> <p>ADA: Anti-Drug-Antikörper; ALL: Akute Lymphatische Leukämie; CAR: Chimärer Antigenrezeptor; CD: <i>Cluster of Differentiation</i>; CIR: Kumulative Inzidenz von Nichtansprechen oder Rezidiv; CR: Komplette Remission; CRi: Komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Regeneration; CRp: Komplette Remission mit unvollständiger Thrombozyten Erholung ; DLT: Dosislimitierende Toxizität; DOR: Dauer des Ansprechens; EFS: Ereignisfreies Überleben; ggf.: gegebenenfalls; Ig: Immunglobuline; LLN: Untere Grenze des Normalwerts; MRD: Minimale Resterkrankung; OS: Gesamtüberleben; RDI: Relative Dosisintensität; r/r: Rezidiert/Refraktär; sCSR: Supplemental Clinical Study Report; UE: Unerwünschtes Ereignis; VOD/SOS: Veno-okklusive Erkrankung/Sinusoidales Obstruktionssyndrom; z. B.: zum Beispiel.</p> |                                                                                     |                                                          |                                                             |                                                       |                                         |                                                              |

Tabelle 4-42: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Inotuzumab ozogamicin                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | <i>ggf. weitere Spalten mit<br/>Behandlungscharakteristika<br/>z. B. Vorbehandlung, Behandlung in<br/>der Run-in-Phase etc.</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ITCC-059                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | <p>Verabreichung (i. v.) von max. 6 Therapiezyklen, 22 – 28 Tage/Zyklus, insgesamt 1,8 mg/m<sup>2</sup> KOF pro Therapiezyklus (0,8 mg/m<sup>2</sup> KOF an Tag 1, gefolgt von jeweils 0,5 mg/m<sup>2</sup> KOF an Tag 8 und 15); Bei Patientinnen und Patienten in CR, CRi oder CRp erfolgte eine Dosisreduktion auf eine Gesamtdosis von 1,5 mg/m<sup>2</sup> KOF (i. v.). 0,5 mg/m<sup>2</sup> KOF (i. v.) an Tag 1, Tag 8, und Tag 15 für alle weiteren Zyklen</p> <p>Für Patientinnen und Patienten, die sich einer HSZT unterziehen, betrug die empfohlene Dauer der Studienbehandlung 2 Zyklen mit maximal 3 Zyklen für jeden Teilnehmenden, der nach 2 Zyklen nicht MRD-negativ war.</p> | <p>Alle Patientinnen und Patienten sollten mindestens einen Zyklus der Induktionstherapie erhalten, sofern die Krankheit nicht fortschreitet, ein DLT auftritt oder der Prüfer/Teilnehmende es vorzieht, die Behandlung abzubrechen. Ein Therapiezyklus ist definiert als 3 Dosen Inotuzumab ozogamicin, die an den Tagen 1, 8 und 15 verabreicht werden. Zyklus 1 dauerte 22 Tage (mit möglichen Verzögerungen von bis zu 42 Tagen, je nach Ansprechen und Erholung von der Toxizität), die folgenden Zyklen dauerten 28 Tage, wiederum mit möglichen Verzögerungen von bis zu 42 Tagen.</p> <p>Es wurden keine weiteren Therapien neben Inotuzumab ozogamicin verabreicht.</p> |
| INO-Ped-ALL-1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | <p>Verabreichung (i. v.) von max. 6 Therapiezyklen, 21 – 28 Tage/Zyklus, insgesamt 1,8 mg/m<sup>2</sup> KOF pro Therapiezyklus (0,8 mg/m<sup>2</sup> KOF an Tag 1, gefolgt von jeweils 0,5 mg/m<sup>2</sup> KOF an Tag 8 und 15); Bei Kindern und Jugendlichen in CR, CRi oder CRp erfolgte eine Dosisreduktion auf eine Gesamtdosis von 1,5 mg/m<sup>2</sup> KOF (i. v.). 0,5 mg/m<sup>2</sup> KOF (i. v.) an Tag 1, Tag 8, und Tag 15 für alle weiteren Zyklen</p> <p>Für Patientinnen und Patienten, die möglicherweise eine HSZT durchlaufen, sollte die Behandlung auf bis zu 3 Zyklen beschränkt werden, es sei denn, weitere Behandlungen werden als notwendig erachtet.</p>              | <p>Zyklus 1 ist für 21 Tage angesetzt, kann jedoch auf 28 Tage verlängert werden, wenn Patientinnen und Patienten eine CR oder CRi erreicht haben und/oder um die Toxizitätsrecuperation zu ermöglichen. Alle nachfolgenden Zyklen sind 28-Tage-Zyklen. Alle Zyklen können auf bis zu 56 Tage verlängert werden, wenn die „Dosing-Kriterien für den Zyklus 2 und darauffolgende“ nicht erfüllt sind.</p> <p>Es wurden keine weiteren Therapien neben Inotuzumab ozogamicin verabreicht.</p>                                                                                                                                                                                      |
| <p>CR: Komplette Remission; CRi: Komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Regeneration; CRp: Komplette Remission mit unvollständiger Thrombozyten Erholung ; DLT: Dosislimitierende Toxizität; ggf.: gegebenenfalls; HSZT: Hämatopoetische Stammzelltransplantation; i.v.: intravenös; KOF: Körperoberfläche; MRD: Minimale Resterkrankung; z. B.: zum Beispiel</p> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |

Tabelle 4-43: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ITCC-059; [Full-Analysis Set])

| Studie ITCC-059 <sup>a</sup>                              | Inotuzumab ozogamicin<br>(Monotherapie) |                             |
|-----------------------------------------------------------|-----------------------------------------|-----------------------------|
|                                                           | Stratum 1A<br>(N = 25) <sup>b</sup>     | Phase-2-Kohorte<br>(N = 28) |
| <b>Demographische Patientencharakteristika</b>            |                                         |                             |
| <b>Geschlecht, n (%)</b>                                  |                                         |                             |
| Männlich                                                  | 17 (68,0)                               | 19 (67,9)                   |
| Weiblich                                                  | 8 (32,0)                                | 9 (32,1)                    |
| <b>Alter (in Jahren)</b>                                  |                                         |                             |
| MW (SD)                                                   | 10,48 (3,98)                            | 8,50 (4,67)                 |
| Median (Min-Max)                                          | 11,00 (1, 16)                           | 7,50 (1, 17)                |
| <b>Alterskategorien, n (%)</b>                            |                                         |                             |
| 1 bis < 2                                                 | 1 (4,0)                                 | 1 (3,6)                     |
| 2 bis < 6                                                 | 1 (4,0)                                 | 9 (32,1)                    |
| 6 bis < 12                                                | 12 (48,0)                               | 8 (28,6)                    |
| 12 bis < 18                                               | 11 (44,0)                               | 10 (35,7)                   |
| <b>Physiologische Charakteristika</b>                     |                                         |                             |
| <b>KOF (m<sup>2</sup>)</b>                                |                                         |                             |
| MW (SD)                                                   | 1,25 (0,42)                             | 1,11 (0,42)                 |
| Median (Min-Max)                                          | 1,22 (1, 2)                             | 0,99 (1, 2)                 |
| <b>Krankheitsspezifische Charakteristika</b>              |                                         |                             |
| <b>WBC (10<sup>9</sup>/l), n (%)</b>                      |                                         |                             |
| < 100                                                     | 25 (100)                                | 27 (96,4)                   |
| ≥ 100                                                     | 0                                       | 1 (3,6)                     |
| MW (SD)                                                   | 3,06 (3,54)                             | 10 (24,86)                  |
| Median (Min-Max)                                          | 2,3 (0, 17)                             | 2,78 (1, 132)               |
| <b>Lansky Performance Status; Alter ≤ 16 Jahre, n (%)</b> |                                         |                             |
| n                                                         | 25                                      | 27                          |
| ≤ 60                                                      | 1 (4)                                   | 0                           |
| 70                                                        | 9 (36,0)                                | 9 (32,1)                    |
| 80                                                        | 6 (24)                                  | 4 (14,3)                    |
| 90                                                        | 5 (20)                                  | 6 (21,4)                    |
| 100                                                       | 4 (16)                                  | 8 (28,6)                    |



| Studie ITCC-059 <sup>a</sup>                                 | Inotuzumab ozogamicin<br>(Monotherapie) |                             |
|--------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|-----------------------------|
|                                                              | Stratum 1A<br>(N = 25) <sup>b</sup>     | Phase-2-Kohorte<br>(N = 28) |
| <b>Karnofsky Performance Status; Alter ≥ 16 Jahre, n (%)</b> |                                         |                             |
| N                                                            | 0                                       | 1                           |
| ≤ 60                                                         | 0                                       | 0                           |
| 70                                                           | 0                                       | 1 (3,6)                     |
| 80                                                           | 0                                       | 0                           |
| 90                                                           | 0                                       | 0                           |
| 100                                                          | 0                                       | 0                           |
| <b>Blastenanteil im Knochenmark (%), n (%)</b>               |                                         |                             |
| ≥ 5 – < 25                                                   | 3 (12)                                  | 6 (21,4)                    |
| 25 – 50                                                      | 6 (24)                                  | 5 (17,9)                    |
| ≥ 50                                                         | 14 (56)                                 | 17 (60,7)                   |
| <b>Periphere Blastenzahl (x10<sup>6</sup>/l)</b>             |                                         |                             |
| 0                                                            | 1 (4)                                   | 0                           |
| > 0–1.000                                                    | 15 (60)                                 | 20 (71,4)                   |
| > 1.000–5.000                                                | 8 (32)                                  | 6 (21,4)                    |
| > 5.000–10.000                                               | 0                                       | 0                           |
| > 10.000                                                     | 0                                       | 2 (7,1)                     |
| Nicht erfasst                                                | 1 (4)                                   | 0                           |
| Median (Min-Max)                                             | 329,5 (0, 2956)                         | 181 (1, 15433)              |
| <b>CD22-Expression (MFI)</b>                                 |                                         |                             |
| n                                                            | 23                                      | 28                          |
| MW (SD)                                                      | 3309 (1996)                             | 2687 (2016)                 |
| Median (Min-Max)                                             | 2949 (505, 8370)                        | 2297 (479, 9619)            |
| <b>Anteil CD22+ Blasten im peripheren Blut (%), n (%)</b>    |                                         |                             |
| n                                                            | 24                                      | 28                          |
| MW (SD);                                                     | 20,46 (22,67)                           | 21,38 (25,46)               |
| Median (Min-Max)                                             | 10,95 (0, 7)                            | 6,50 (0, 84)                |
| ≥ 0 – < 5                                                    | 10 (40)                                 | 13 (46,4)                   |
| ≥ 5 – < 25                                                   | 7 (28)                                  | 4 (14,3)                    |
| ≥ 25                                                         | 7 (28)                                  | 11 (39,3)                   |
| Fehlende Daten                                               | 1 (4)                                   | 0                           |

| Studie ITCC-059 <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Inotuzumab ozogamicin<br>(Monotherapie) |                             |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|-----------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Stratum 1A<br>(N = 25) <sup>b</sup>     | Phase-2-Kohorte<br>(N = 28) |
| <b>Absolute CD22+ Zellzahl im peripheren Blut (10<sup>6</sup>/l), n (%)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                         |                             |
| n                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 24                                      | 28                          |
| MW (SD);                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 729,6 (939,8)                           | 1481 (3468)                 |
| Median (Min-Max)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 149,5 (0, 2950)                         | 170 (0, 15140)              |
| 0                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 1 (4)                                   | 1 (3,6)                     |
| > 0–1.000                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 15 (60)                                 | 19 (67,9)                   |
| > 1.000–5.000                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 8 (32)                                  | 6 (21,4)                    |
| > 5.000–10.000                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 0                                       | 0                           |
| > 10.000                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 0                                       | 2 (7,1)                     |
| Fehlende Daten                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 1 (4)                                   | 0                           |
| <b>Baseline Diagnose / Art des Rezidivs</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                         |                             |
| Erster Rezidiv einer<br>B-Vorläufer-ALL<br>nach alloHSZT                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 7 (28)                                  | 6 (21,4)                    |
| Refraktäre<br>B-Vorläufer-ALL                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 5 (20)                                  | 6 (21,4)                    |
| Zweiter oder späteres<br>Rezidiv einer<br>B-Vorläufer-ALL                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 13 (52)                                 | 16 (57,1)                   |
| <p>a: Die zur Nutzenbewertung in Abschnitt 4.3.2.3.3 dargestellten Ergebnisse beziehen sich auf die Studienpopulation gemäß Zulassung. Diese umfasst Patientinnen und Patienten aus Stratum 1A und der Phase-2-Kohorte, die mit Inotuzumab ozogamicin in einer Dosis von 1,8 mg/m<sup>2</sup> KOF entsprechend den Angaben in der Fachinformation behandelt wurden.</p> <p>b: Die Patientenzahl aus Stratum 1A umfasst n = 12, die mit 1,4 mg/m<sup>2</sup> und n = 13 1,8 mg/m<sup>2</sup> KOF Inotuzumab ozogamicin gemäß Fachinformation behandelt wurden.</p> <p>ALL: Akute Lymphatische Leukämie; CD22: <i>Cluster of Differentiation 22</i>; HSZT: Hämatopoetische Stammzelltransplantation; KOF: Körperoberfläche; MFI: Mittlere Fluoreszenzintensität; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patienten mit Charakteristikum; SD: Standardabweichung; t(X;X): Translokation; WBC: Mediane Leukozytenzahl</p> |                                         |                             |

Tabelle 4-44: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie INO-Ped-ALL-1; [Per-Protokoll-Set])

| Studie INO-Ped-ALL-1                           | Inotuzumab ozogamicin<br>(Monotherapie; N = 6) |
|------------------------------------------------|------------------------------------------------|
| <b>Demographische Patientencharakteristika</b> |                                                |
| <b>Geschlecht, n (%)</b>                       |                                                |
| Männlich                                       | 3 (50,0)                                       |
| Weiblich                                       | 3 (50,0)                                       |
| <b>Alter (in Jahren)</b>                       |                                                |
| MW (SD)                                        | 8,0 (5,59)                                     |
| Median (Min-Max)                               | 7,5 (2, 17)                                    |
| <b>Alterskategorien, n (%)</b>                 |                                                |
| < 2                                            | 0 (0,0)                                        |
| ≥ 2 bis < 12                                   | 5 (83,3)                                       |
| ≥ 12                                           | 1 (16,7)                                       |
| <b>Physiologische Charakteristika</b>          |                                                |
| <b>KOF (m<sup>2</sup>)</b>                     |                                                |
| MW (SD)                                        | 0,922 (0,3714)                                 |
| Median (Min-Max)                               | 0,915 (0,47, 1,53)                             |
| <b>Größe (cm)</b>                              |                                                |
| MW (SD)                                        | 119,7 (27,75)                                  |
| Median (Min-Max)                               | 124,0 (85, 159)                                |
| <b>Gewicht (kg)</b>                            |                                                |
| MW (SD)                                        | 26,23 (15,312)                                 |
| Median (Min-Max)                               | 24,50 (9,3, 53,0)                              |
| <b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>                  |                                                |
| MW (SD)                                        | 16,898 (3,3287)                                |
| Median (Min-Max)                               | 17,755 (12,87, 20,96)                          |
| <b>Krankheitsspezifische Charakteristika</b>   |                                                |
| <b>WBC (/μl)</b>                               |                                                |
| MW (SD)                                        | 3303,3 (2265,75)                               |
| Median (Min-Max)                               | 3035,0 (1020, 7500)                            |
| <b>LVEF (%)</b>                                |                                                |
| MW (SD)                                        | 65,87 (4,320)                                  |
| Median (Min-Max)                               | 66,0 (61,0, 73,0)                              |

| Studie INO-Ped-ALL-1                                | Inotuzumab ozogamicin<br>(Monotherapie; N = 6) |
|-----------------------------------------------------|------------------------------------------------|
| <b>Herzfunktion, n (%)</b>                          |                                                |
| Normal                                              | 6 (100,0)                                      |
| Abnormal                                            | 0 (0,0)                                        |
| Nicht auswertbar                                    | 0 (0,0)                                        |
| Unbekannt                                           | 0 (0,0)                                        |
| <b>Lansky / Karnofsky Performance Status, n (%)</b> |                                                |
| ≥ 80                                                | 3 (50,0)                                       |
| 70 – 50                                             | 3 (50,0)                                       |
| ≤ 40                                                | 0 (0,0)                                        |
| <b>Blastenanteil im Knochenmark (%), n (%)</b>      |                                                |
| ≤ 50                                                | 2 (33,3)                                       |
| ≥ 50                                                | 4 (66,7)                                       |
| <b>Periphere Blastenzahl (/µl), n (%)</b>           |                                                |
| 0                                                   | 1 (16,7)                                       |
| > 0 – 1.000                                         | 3 (50,0)                                       |
| > 1.000 – 5.000                                     | 2 (33,3)                                       |
| > 5.000 – 10.000                                    | 0 (0,0)                                        |
| > 10.000                                            | 0 (0,0)                                        |
| MW (SD)                                             | 619,93 (775,115)                               |
| Median (Min-Max)                                    | 255.68 (0,0, 1612,8)                           |
| <b>CD22-Expression (%), n (%)</b>                   |                                                |
| ≥ 90                                                | 3 (50,0)                                       |
| ≥ 70 – < 90                                         | 1 (16,7)                                       |
| < 70                                                | 2 (33,3)                                       |
| <b>Allergische Erkrankung, n (%)</b>                |                                                |
| Ja                                                  | 1 (16,7)                                       |
| Nein                                                | 5 (83,3)                                       |
| <b>Primäre Diagnose, n (%)</b>                      |                                                |
| B-ALL/LBL (ETV6-RUNX1)                              | 1 (16,7)                                       |
| B-ALL/LBL (KMT2A)                                   | 1 (16,7)                                       |
| B-ALL/LBL (NOS)                                     | 2 (33,3)                                       |
| Hyperdiploid B-ALL/LBL                              | 2 (33,3)                                       |
| <b>Medizinische Vorgeschichte, n (%)</b>            |                                                |
| Gutartiges Neoplasma                                | 1 (16,7)                                       |
| Arzneimittelinduzierte Leberschädigung              | 1 (16,7)                                       |

| Studie INO-Ped-ALL-1                                       | Inotuzumab ozogamicin<br>(Monotherapie; N = 6) |
|------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|
| Infektion                                                  | 1 (16,7)                                       |
| Pneumocystis-jirovecii-Pneumonie                           | 1 (16,7)                                       |
| Sepsis                                                     | 1 (16,7)                                       |
| Systemische Mykose                                         | 2 (33,3)                                       |
| <b>Art des Rezidivs, n (%)</b>                             |                                                |
| Induktionsversagen                                         | 0 (0,0)                                        |
| Erstes Rezidiv                                             | 3 (50,0)                                       |
| Zweites Rezidiv                                            | 2 (33,3)                                       |
| Andere                                                     | 1 (16,7)                                       |
| <b>Krankheitsdauer (Monate)</b>                            |                                                |
| MW (SD)                                                    | 3,3 (4,41)                                     |
| Median (Min-Max)                                           | 2,0 (0, 12)                                    |
| <b>Dauer der ersten Remission (Monate), n (%)</b>          |                                                |
| MW (SD)                                                    | 25,7 (15,55)                                   |
| Median (Min-Max)                                           | 23,0 (4, 46)                                   |
| < 12                                                       | 1 (16,7)                                       |
| ≥ 12                                                       | 5 (83,3)                                       |
| <b>Erhalt einer HSZT vor Studienbeginn, n (%)</b>          |                                                |
| Ja                                                         | 2 (33,3)                                       |
| Nein                                                       | 4 (66,7)                                       |
| <b>Vorherige Bestrahlung für die Primärdiagnose, n (%)</b> |                                                |
| Ja                                                         | 0 (0,0)                                        |
| Nein                                                       | 6 (100,0)                                      |
| <b>t(9;22)</b>                                             |                                                |
| Ja                                                         | 0 (0,0)                                        |
| Nein                                                       | 6 (100,0)                                      |
| <b>t(4;11)</b>                                             |                                                |
| Ja                                                         | 1 (16,7)                                       |
| Nein                                                       | 5 (83,3)                                       |
| <b>Hypodiploidie</b>                                       |                                                |
| Ja                                                         | 0 (0,0)                                        |
| Nein                                                       | 6 (100,0)                                      |
| <b>Hyperdiploidie</b>                                      |                                                |
| Ja                                                         | 2 (33,3)                                       |
| Nein                                                       | 4 (66,7)                                       |

| Studie INO-Ped-ALL-1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Inotuzumab ozogamicin<br>(Monotherapie; N = 6) |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|
| ALL: Akute Lymphatische Leukämie; BMI: <i>Body Mass Index</i> ; CD22: <i>Cluster of Differentiation 22</i> ; ETV6-RUNX1: <i>ETS Variant Transcription Factor 6 – Runt-related Transcription Factor 1</i> ; HSZT: Hämatopoetische Stammzelltransplantation; KMT2A: <i>Lysine (K)-specific methyltransferase 2A</i> ; KOF: Körperoberfläche; LBL: Lymphoblastisches Lymphom LVEF: <i>Left Ventricular Ejection Fraction</i> ; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patienten mit Charakteristikum; NOS: <i>Not Otherwise Specified</i> ; SD: Standardabweichung; t(X;X): Translokation; WBC: Mediane Leukozytenzahl |                                                |

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

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

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

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

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

## Studiendesign

### Studie ITCC-059

Bei der Studie ITCC-059 handelt sich um eine multizentrische, europäische, einarmige, offene Phase-I-II-Studie an Kindern und Jugendlichen im Alter von 1 bis 17 Jahren mit r/r CD22-positiver ALL. Das primäre Ziel des Phase-I-Dosis-Eskalationsteils der Studie ist die Identifizierung einer Empfohlene Dosis für Phase-2 (*Recommended Phase-2 Dose*, RP2D) von Inotuzumab ozogamicin, das intravenös (i. v.) entweder als Monotherapie (Stratum 1A) oder in Kombination mit Chemotherapie (Stratum 1B) verabreicht wurde. Im Phase-II-Teil der Studie wurden die Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit der ausgewählten Inotuzumab ozogamicin-Dosis als Monotherapie sowie die pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Eigenschaften in dieser Patientenpopulation weiter untersucht. Die zur Nutzenbewertung dargestellten Ergebnisse beziehen sich ausschließlich auf die Studienpopulation gemäß Zulassung. Diese umfasst Patientinnen und Patienten aus Stratum 1A und der Phase-2-Kohorte, die mit Inotuzumab ozogamicin als Monotherapie in einer Dosis von 1,8 mg/m<sup>2</sup> KOF entsprechend den Angaben in der Fachinformation behandelt wurden. Stratum 1B, in dem Inotuzumab ozogamicin als Kombinationstherapie mit Chemotherapie untersucht wurde, ist dementsprechend nicht Gegenstand der Nutzenbewertung und wird daher in diesem Dossier nicht dargestellt.

Die Studienbehandlung erfolgte über eine fraktionierte intravenöse Gabe von Inotuzumab ozogamicin. In Zyklus 1 wurde Inotuzumab ozogamicin über 3 Tage verabreicht, wobei die Dosierung 0,8 mg/m<sup>2</sup> an Tag 1 und jeweils 0,5 mg/m<sup>2</sup> an den Tagen 8 und 15 betrug. Nachfolgende Zyklen hatten eine Dauer von 28 Tagen und folgten demselben fraktionierten Dosierungsschema. Zyklus 1 konnte auf 28 Tage verlängert werden, wenn keine CR oder eine CRi erreicht wurde und/oder eine Erholung von Toxizitäten erforderlich war. Alle weiteren Zyklen konnten auf bis zu 56 Tage verlängert werden, wenn die Dosierungskriterien für die nachfolgenden Zyklen nicht erfüllt wurden. Die maximale Anzahl der Zyklen wurde für Kinder und Jugendliche, die möglicherweise eine HSZT durchlaufen, auf 3 Zyklen begrenzt, um das Risiko einer VOD oder eines SOS zu minimieren. Für Patientinnen und Patienten, die keine HSZT durchliefen, war die Behandlung auf maximal 6 Zyklen beschränkt.

Die Ergebnisse werden für die Datenschnitte von Stratum 1A zum 30.09.2022 sowie für die Phase-2-Kohorte zum 07.10.2022 dargestellt.

### Studie INO-Ped-ALL-1

Die INO-Ped-ALL-1-Studie ist eine einarmige, offene, multizentrische Phase-I-Studie, die bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 1 bis 17 Jahren mit r/r CD22-positiver ALL durchgeführt wurde. Das übergeordnete Ziel der Studie war die Bestimmung der klinisch empfohlenen Dosis von Inotuzumab ozogamicin für diese Patientengruppe, basierend auf dosislimitierenden Toxizitäten, der allgemeinen Sicherheit, der Wirksamkeit und dem pharmakokinetischen Profil. Das Dosierungsschema in der INO-Ped-ALL-1 und in der ITCC-059 war identisch. Die empfohlene klinische Dosis in dieser Studie war als die höchste Dosisstufe definiert, bei der maximal 2 von 6 Patientinnen und Patienten in Zyklus 1 dosislimitierende Toxizitäten erfuhren.

Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt für den Datenschnitt vom 08.02.2021.

## Patientencharakteristika

### Studie ITCC-059

In Stratum 1A wurden 25 Kinder und Jugendliche eingeschlossen und behandelt, von denen 68 % männlich (17 Teilnehmende) und 32 % weiblich (8 Teilnehmende) waren. Das mediane Alter betrug 11 Jahre (Spanne: 1 bis 16 Jahre), und die mediane KOF lag bei 1,22 m<sup>2</sup> (Spanne: 1 bis 2 m<sup>2</sup>). Zu Beginn der Studie betrug die mediane Leukozytenzahl (WBC)  $2,30 \times 10^9/l$  (Spanne: 0 bis  $17 \times 10^9/l$ ). Bei 14 Teilnehmenden (56 %) wurden deutlich erhöhte Knochenmarkblasten von  $\geq 50$  % festgestellt. Die mediane Anzahl peripherer Blutblasten war erhöht und lag bei  $329,5 \times 10^6/l$  (Spanne: 0 bis 2956). Die mediane mittlere Fluoreszenzintensität (*Mean Fluorescence Intensity*, MFI) für CD22-positive ALL-Zellen betrug 2949 (Spanne: 505 bis 8370). Insgesamt berichteten 23 Teilnehmende (92 %) über mindestens ein bedeutendes medizinisches Ereignis in der Vorgeschichte (Tabelle 4-43).

Alle Kinder und Jugendliche in Stratum 1A hatten mindestens eine vorherige ALL-Therapielinie erhalten. Alle hatten zuvor ein kombiniertes Chemotherapie-Regime durchlaufen, 12 Teilnehmende (48 %) hatten mindestens eine vorherige HSZT erhalten, 6 Teilnehmende (24 %) hatten eine Strahlentherapie erhalten, 8 Teilnehmende (32 %) hatten eine Immuntherapie durchlaufen, 2 Teilnehmende (8 %) hatten eine Chimäre Antigenrezeptor (CAR)-T-Zelltherapie, und 6 Teilnehmende (24 %) hatten eine Therapie mit monoklonalen Antikörpern erhalten. Zusätzlich erhielten alle Teilnehmenden Begleitmedikationen. Die am häufigsten verwendeten Begleitmedikamente waren intrathekales Methotrexat und Sulfamethoxazol-Trimethoprim (jeweils 100 % der Teilnehmenden) sowie Methylprednisolon (92 %). Methylprednisolon wurde als Prämedikation eingesetzt, um infusionsbedingte Nebenwirkungen von Inotuzumab ozogamicin zu vermeiden. Intrathekales Methotrexat wurde als Prophylaxe oder als zentrales Nervensystem (ZNS)-gerichtete Leukämietherapie gemäß Ermessen des Prüfarztes empfohlen. Darüber hinaus hatten 92 % der Teilnehmenden begleitende nicht-medikamentöse Behandlungen oder Verfahren, wie z. B. Bluttransfusionen.

In der Phase-2-Kohorte wurden 28 Kinder und Jugendliche eingeschlossen und behandelt, von denen 67,9 % männlich (19 Teilnehmende) und 32,1 % weiblich (9 Teilnehmende) waren. Das mediane Alter betrug 7,5 Jahre (Spanne: 1 bis 17 Jahre), und die mediane KOF lag bei 0,99 m<sup>2</sup> (Spanne: 1 bis 2 m<sup>2</sup>). Zu Beginn der Studie betrug die mediane WBC  $2,78 \times 10^9/l$  (Spanne: 1 bis  $132 \times 10^9/l$ ). Bei 17 Teilnehmenden (60,7 %) wurden Knochenmarkblasten von  $\geq 50$  % festgestellt. Die mediane Anzahl peripherer Blutblasten lag bei  $181,0 \times 10^6/L$  (Spanne: 1 bis 15.433). Die mediane MFI für CD22-positive ALL-Zellen betrug 2297 (Spanne: 479 bis 9619). Insgesamt berichteten 23 Teilnehmenden (82,1 %) über mindestens ein bedeutendes medizinisches Ereignis in der Vorgeschichte (Tabelle 4-43).



Alle Teilnehmenden in der Phase-2-Kohorte hatten mindestens eine vorherige ALL-Therapielinie erhalten. Alle hatten zuvor Multiagenten-Chemotherapie-Regime durchlaufen, 14 Teilnehmende (50 %) hatten mindestens eine vorherige HSZT erhalten, 2 Teilnehmende (7,1 %) hatten eine Strahlentherapie erhalten, 9 Teilnehmende (32,1 %) hatten eine Immuntherapie durchlaufen, 3 Teilnehmende (10,7 %) hatten eine CAR-T-Zelltherapie erhalten, und 6 Teilnehmende (21,4 %) hatten eine Therapie mit monoklonalen Antikörpern erhalten. Die häufigsten Begleitmedikamente in dieser Kohorte waren intrathekales Methotrexat (96,4 %), Methylprednisolon und Paracetamol (jeweils 92,9 %), Ondansetron (85,7 %) sowie Sulfamethoxazol-Trimethoprim (82,1 %). Auch hier wurden Methylprednisolon und intrathekales Methotrexat gemäß den Protokollvorgaben eingesetzt. Insgesamt hatten 85,7 % der Teilnehmenden begleitende nicht-medikamentöse Behandlungen oder Verfahren, wie z. B. Bluttransfusionen.

#### Studie INO-Ped-ALL-1

Die INO-Ped-ALL-1-Studie umfasste insgesamt 6 Kinder und Jugendliche, 5 Teilnehmende im Alter zwischen  $\geq 2$  bis  $< 12$  Jahren (83,3 %) und 1 Teilnehmenden mit  $\geq 12$  Jahren (16,7 %) (Tabelle 4-44). Eingeschlossen wurden 3 männliche Teilnehmende (50,0 %) und 3 weibliche Teilnehmende (50,0 %). Das mediane Alter der Teilnehmenden betrug 7,5 Jahre (Spanne: 2 - 17 Jahre), und die mediane KOF lag bei  $0,915 \text{ m}^2$  (Spanne:  $0,47$  bis  $1,53 \text{ m}^2$ ). Zu Beginn der Studie betrug die mediane WBC  $3035,0 \times 10^9/\text{l}$  (Spanne:  $1020,0$  bis  $7500 \times 10^9/\text{l}$ ). Die mediane Anzahl peripherer Blutblasten wurde mit  $255,68 \times 10^6/\text{l}$  (Spanne:  $0,0$  bis  $1612,8$ ) festgestellt. Bei 3 Teilnehmenden (50,0 %) lag die CD22-Expression bei  $\geq 90 \%$ , während bei 1 Teilnehmenden (16,7 %) ein Anteil zwischen  $\geq 70 \%$  und  $< 90 \%$  festgestellt wurde. Bei 2 Teilnehmenden (33,3 %) betrug die CD22-Expression weniger als 70 %.

Die Primärerkrankung war B-ALL/Lymphoblastisches Lymphom (LBL [ETV6-RUNX1]) und B-ALL/LBL (KMT2A) bei jeweils 1 Teilnehmenden (16,7 %) sowie B-ALL/LBL (NOS) und hyperdiploide B-ALL/LBL bei jeweils 2 Teilnehmenden (33,3 %). Die Arten von Rückfällen oder refraktären Erkrankungen waren wie folgt: Erstes Rezidiv bei 3 Kindern und Jugendlichen (50,0 %), zweites Rezidiv bei 2 Kindern und Jugendlichen (33,3 %) und Andere bei 1 Teilnehmenden (16,7 %). 2 Teilnehmende (33,3 %) hatten eine vorherige HSZT, und 4 Teilnehmende (66,7 %) hatten keine vorherige HSZT. Die Dauer der ersten Remission betrug  $< 12$  Monate bei 1 Teilnehmenden (16,7 %) und  $\geq 12$  Monate bei 5 Patientinnen und Patienten (83,3 %).

## Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

### Studie ITCC-059

Die Studie wurde in mehreren Ländern Europas, darunter auch in Deutschland, durchgeführt (45). Die Beteiligung deutscher Studienzentren ermöglicht eine hohe Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Die Analyse der Patientencharakteristika der ITCC-059-Studie zeigt eine hohe Übereinstimmung mit dem deutschen Versorgungskontext für pädiatrische Patientinnen und Patienten. Die Verteilung der Geschlechter (58,8 % männlich, 41,2 % weiblich) spiegelt die epidemiologischen Daten zur Inzidenz der ALL im Kindesalter wider (Verhältnis Jungen : Mädchen ca. 1,4 : 1) (109). Auch die Altersstruktur der eingeschlossenen Kinder und Jugendlichen (medianes Alter 9 Jahre, Spanne 1 bis 17 Jahre) stimmt mit der typischen Altersverteilung der Erkrankung überein und unterstreicht die Relevanz der Studienpopulation für die Versorgungssituation in Deutschland.

Weitere zentrale Krankheitsmerkmale, wie das Vorliegen von Knochenmarkblasten  $\geq 50$  % bei 57,6 % der Patientinnen und Patienten und die mediane Leukozytenzahl von  $3,0 \times 10^9/l$ , entsprechen ebenfalls den Erfahrungen aus der klinischen Praxis (6). Alle Kinder und Jugendlichen hatten mindestens eine vorherige ALL-Therapielinie erhalten, darunter ein kombiniertes Chemotherapie-Regime, und es wurden gängige Begleittherapien wie intrathekales Methotrexat (98,8 %) und Methylprednisolon (95,3 %) eingesetzt. Diese Behandlungsansätze sind auch im deutschen Versorgungskontext etabliert.

Die Erhebung der patientenrelevanten Endpunkte in der ITCC-059-Studie basiert auf international und national anerkannten Parametern, die sowohl in europäischen als auch in deutschen Leitlinien zur Behandlung der ALL klar definiert sind (18, 48, 52). Diese Parameter stellen etablierte Standards dar und werden im deutschen Versorgungskontext routinemäßig zur Überwachung des Krankheitsverlaufs angewandt. Dabei spiegeln die in der Studie verwendeten Definitionen und Messmethoden die aktuellen klinischen Praktiken wider, was eine hohe Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die Versorgungsrealität in Deutschland gewährleistet.

Insgesamt lässt sich feststellen, dass die Studienpopulation, die erhobenen patientenrelevanten Endpunkte sowie die eingesetzten Therapien und Begleitbehandlungen die klinische Versorgungsrealität widerspiegeln. Damit bieten die Ergebnisse der Studie eine solide Grundlage für die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext bei Kindern und Jugendlichen mit ALL.

### Studie INO-Ped-ALL-1

Die INO-Ped-ALL-1-Studie liefert wertvolle Erkenntnisse, die unter hohen ethischen und regulatorischen Standards gemäß der japanischen Ministerialverordnung für Good Clinical Practice für Arzneimittel durchgeführt wurde (46, 110). Diese Standards entsprechen internationalen Qualitätsanforderungen und gewährleisten die wissenschaftliche Integrität der Ergebnisse. Darüber hinaus gibt es keine Hinweise darauf, dass die ethnische Herkunft der Kinder und Jugendlichen einen wesentlichen Einfluss auf die untersuchte Erkrankung oder die Wirksamkeit der Therapie hat, was die Relevanz der Ergebnisse auch über den japanischen Kontext hinaus unterstreicht. Die Daten basieren jedoch auf einer kleinen Stichprobe von 6 Kindern und Jugendlichen, weshalb die Generalisierbarkeit auf die Gesamtpopulation, wie sie in Deutschland behandelt werden, sorgfältig geprüft werden sollte.

### **Folgetherapien**

#### Studie ITCC-059

Nach Abschluss der Studienmedikation wurden bei den Kindern und Jugendlichen der ITCC-059-Studie verschiedene Folgetherapien durchgeführt, darunter alloHSZT und CAR-T-Zelltherapien. Die Wahl und Durchführung der Folgetherapien erfolgten nach Ermessen des behandelnden ärztlichen Personals und basierten auf dem individuellen klinischen Zustand der Patientinnen und Patienten. In Stratum 1A erhielten 5 von 13 Teilnehmenden (38,5 %) eine alloHSZT, dabei befanden sich alle Kinder und Jugendlichen zum Zeitpunkt der Transplantation in Remission (CR/CRi/CRp). Davon erhielt eine Patientin oder ein Patient mehr als eine alloHSZT als Folgetherapie. Alle transplantierten Patientinnen und Patienten erhielten ein myeloablatives Konditionierungsregime. In der Phase-2-Kohorte erhielten 18 von 28 Teilnehmenden (64,3 %) eine alloHSZT, dabei befanden sich 17 von 18 Kindern und Jugendlichen zum Zeitpunkt der Transplantation in Remission (CR/CRi/CRp). Auch in dieser Kohorte erhielten alle transplantierten Kinder und Jugendlichen zuvor ein myeloablatives Konditionierungsregime (Anhang 4-G). Es ist zu beachten, dass die Durchführung der HSZT selbst nicht Teil des Studienprotokolls war, sondern als Standardversorgung nach Ermessen des behandelnden ärztlichen Personals durchgeführt wurde, nachdem die Kinder und Jugendlichen die *End-of-Treatment* (EOT)-Visite absolviert hatten. Dennoch wurden die Daten zur HSZT nach der Studienbehandlung erhoben, insbesondere im Hinblick auf Sicherheitsbedenken wie das Auftreten von VOD-Ereignissen. Daher wurden Empfehlungen zur Risikoreduktion von VOD-Ereignissen bei transplantierten Patientinnen und Patienten bereitgestellt, wobei die endgültige Wahl des Konditionierungsregimes im Ermessen des behandelnden ärztlichen Personals lag.

Mit Bezug zur Folgebehandlung mit Zelltherapeutika nach der letzten Dosis Inotuzumab ozogamicin erhielten 3 der 13 Kinder und Jugendlichen (23,1 %) aus Stratum 1A mindestens eine CAR-T-Zelltherapie. In der Phase-2-Kohorte unterzogen sich 9 der 28 Teilnehmenden (32,1 %) mindestens einer CAR-T-Zelltherapie nach Abbruch der Studienbehandlung. Zum Zeitpunkt der Zelltherapie befanden sich alle Patientinnen und Patienten in Remission (Anhang 4-G). Die Durchführung der CAR-T-Zelltherapie war nicht Bestandteil des Studienprotokolls, sondern wurde als Standard- bzw. experimentelle Versorgung nach Ermessen des behandelnden ärztlichen Personals durchgeführt, nachdem die Kinder und Jugendlichen die EOT-Visite absolviert hatten. Es gab keine spezifischen Empfehlungen zur Anzahl der Zyklen, die vor einer CAR-T-Zelltherapie verabreicht werden sollten. Inotuzumab ozogamicin wurde hauptsächlich als Überbrückungstherapie eingesetzt, um die Krankheit zu kontrollieren und für die Patientinnen und Patienten eine immunologische Nische vor der CAR-T-Zelltherapie zu schaffen. Die endgültige Entscheidung über den Zeitpunkt der Durchführung der CAR-T-Zelltherapie lag ebenfalls im Ermessen des behandelnden ärztlichen Personals.

#### Studie INO-Ped-ALL-1

In der INO-Ped-ALL-1-Studie war nach Abschluss der Studienbehandlung eine Therapie mit Antitumorstärke, einschließlich einer alloHSZT und CAR-T-Zelltherapie, während des Studienzeitraums zulässig. Dabei war die Durchführung einer HSZT bzw. einer CAR-T-Zelltherapie nicht Teil des Studienprotokolls und lag damit im Ermessen des behandelnden ärztlichen Personals. Als Folgetherapie der Inotuzumab ozogamicin Behandlung erhielten 3 von 6 Teilnehmenden (50 %) der INO-Ped-ALL-1-Studie eine HSZT, wobei alle Kinder und Jugendlichen zuvor eine myeloablative Konditionierungstherapie erhielten (Anhang 4-G). Zwei Kinder und Jugendliche unterzogen sich der HSZT in Remission (nach 1 bzw. 2 Zyklen Inotuzumab ozogamicin), während ein Teilnehmender die Transplantation im Zustand der Nicht-Remission erhielt (nach 2 Zyklen Inotuzumab ozogamicin). Zwei Kinder und Jugendliche mit einem zuvor post-transplantativem Rezidiv wurden mit einer CAR-T-Zelltherapie behandelt (nach 3 bzw. 4 Zyklen Inotuzumab ozogamicin) (100).

#### 4.3.2.3.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der weiteren Untersuchungen 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 4-45: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen 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 |                                       |                         |                                       |
| ITCC-059                                                                                                                                                                                | – <sup>a</sup>                                | – <sup>a</sup>                  | – <sup>a</sup> | – <sup>a</sup>       | ja                                    | ja                      | – <sup>b</sup>                        |
| INO-Ped-ALL-1                                                                                                                                                                           | – <sup>a</sup>                                | – <sup>a</sup>                  | – <sup>a</sup> | – <sup>a</sup>       | ja                                    | ja                      | – <sup>b</sup>                        |
| a: Nicht kontrollierte einarmige Studie<br>b: Für nicht-randomisierte Studien ist gemäß den Vorgaben in Anhang 4-F keine abschließende Einstufung des Verzerrungspotenzials vorzunehmen |                                               |                                 |                |                      |                                       |                         |                                       |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-45 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Da es sich bei den Studien ITCC-059 und INO-Ped-ALL-1 um einarmige Studien handelt, wurde entsprechend den Vorgaben in der Modulvorlage keine abschließende Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene vorgenommen.

#### 4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

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

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

Tabelle 4-46: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

| Studie                                                                                                                                                                                                                                             | Mortalität |                |                    |    |                      |      |                   |      |      | Verträglichkeit |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|----------------|--------------------|----|----------------------|------|-------------------|------|------|-----------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                    | OS         | Remissionsrate | Gesamtansprechrate | PR | MRD-Negativitätsrate | DOR  | Direkte HSZT-Rate | EFS  | CIR  |                 |
| ITCC-059                                                                                                                                                                                                                                           | Ja         | Ja             | Ja                 | Ja | Ja                   | Ja   | Ja                | Ja   | Ja   | Ja              |
| INO-Ped-ALL-1                                                                                                                                                                                                                                      | Ja         | Ja             | Nein               | Ja | Ja                   | Nein | Ja                | Nein | Nein | Ja              |
| CIR: Kumulative Inzidenz von Nichtansprechen oder Rezidiv; DOR: Dauer des Ansprechens; EFS: Ereignisfreies Überleben; HSZT: Hämatopoetische Stammzelltransplantation; MRD: Minimale Resterkrankung; OS: Gesamtüberleben; PR: Partielles Ansprechen |            |                |                    |    |                      |      |                   |      |      |                 |

##### 4.3.2.3.3.1 Endpunkte – weitere Untersuchungen

Im vorliegenden Dossier werden aus der ITCC-059-Studie nur Ergebnisse von denjenigen Kindern und Jugendlichen dargestellt, die mit Inotuzumab ozogamicin in einer Dosis von 1,8 mg/m<sup>2</sup> KOF entsprechend den Angaben in der Fachinformation behandelt wurden. Dies betrifft einen Teil der Patientinnen und Patienten in Stratum 1A (N=13) sowie alle Patientinnen und Patienten in der Phase 2-Kohorte (N=28).

**4.3.2.3.3.1.1 Mortalität – weitere Untersuchungen****4.3.2.3.3.1.1.1 Gesamtüberleben (OS) – weitere Untersuchungen**

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

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

Tabelle 4-47: Operationalisierung des OS – weitere Untersuchungen

| Studie        | Operationalisierung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|---------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ITCC-059      | <p><u>Definition</u></p> <p>Zeit zwischen dem Beginn der Studienbehandlung bis zum Zeitpunkt des Versterbens</p> <p><u>Operationalisierung</u></p> <p>Das OS wurde in der ITCC-059-Studie als der Zeitraum vom Beginn der Studienbehandlung bis zum Tod, unabhängig von der Todesursache, definiert. Die Analyse des OS, wird unter Anwendung der Kaplan-Meier-Methode durchgeführt. Medianwerte und Quartile werden zusammen mit den zugehörigen zweiseitigen 95 %-KIs berechnet. Die Konfidenzintervalle basieren auf der Brookmeyer-Crowley-Log(-Log)-Transformationsmethode, wobei keine Bindungen (Ties) unter den beobachteten Überlebenszeiten angenommen werden. Darüber hinaus werden die Überlebensraten zu definierten Zeitpunkten unter Angabe der zugehörigen zweiseitigen 95 %-KI berechnet, wobei diese auf einer Log-Log-Transformation nach der Greenwood-Formel basieren. Die im Rahmen der Nutzenbewertung dargestellte Ereigniszeitanalyse entspricht der im SAP bzw. Protokoll präspezifizierten Analyse.</p> <p><u>Zensierung</u></p> <p>Patientinnen und Patienten, deren Todesdatum nicht bekannt war, wurden zum Zeitpunkt ihres letzten bekannten Kontakts zensiert.</p> <p><u>Analysepopulation</u></p> <p>Die Analysepopulation (FAS-Population) umfasst alle eingeschlossenen Teilnehmenden, die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten haben.</p> <p><u>Datenschnitt</u></p> <p>Der Datenschnitt in der ITCC-059-Studie erfolgte für Stratum 1A am 30.09.2022 und für die Phase-2-Kohorte am 07.10.2022.</p> |
| INO-Ped-ALL-1 | <p><u>Definition</u></p> <p>Zeit zwischen dem Beginn der Studienbehandlung bis zum Zeitpunkt des Versterbens</p> <p><u>Operationalisierung</u></p> <p>Das OS wurde in der INO-Ped-ALL-1-Studie als der Zeitraum vom Beginn der Studienbehandlung bis zum Tod, unabhängig von der Todesursache, definiert. Die Analyse des OS, wird unter Anwendung der Kaplan-Meier-Methode durchgeführt. Medianwerte und Quartile werden zusammen mit den zugehörigen zweiseitigen 95 %-KIs berechnet, wobei die Konfidenzintervalle auf der Brookmeyer-Crowley-Log-Log-Transformationsmethode basieren. Die Überlebensrate am Tag 180 wird geschätzt, wobei das 95 %-KI für die Überlebensrate zu diesem Zeitpunkt anhand einer Log-Log-Transformation basierend auf der Greenwood-Formel berechnet wird. Die im Rahmen der Nutzenbewertung dargestellte Ereigniszeitanalyse entspricht der im SAP bzw. Protokoll präspezifizierten Analyse.</p> <p><u>Zensierung</u></p> <p>Patientinnen und Patienten, deren Todesdatum nicht bekannt war, wurden zum Zeitpunkt ihres letzten bekannten Kontakts zensiert.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |

| Studie                                              | Operationalisierung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|-----------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                     | <u>Analysepopulation</u><br>Die Analysepopulation umfasst Patientinnen und Patienten der Per-Protokoll Gruppe, die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten haben, keine wesentlichen Protokollverletzungen aufweisen (u. a. Nichterfüllung zentraler Einschlusskriterien, lebensbedrohliche Dosierungsfehler) und bei denen eine angemessene Beurteilung der Grunderkrankung zu Studienbeginn durchgeführt wurde. |
|                                                     | <u>Datenschnitt</u><br>Der Datenschnitt für die INO-Ped-ALL-1-Studie erfolgte am 08.02.2021.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Quelle: (45, 46, 95, 96)                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| OS: Gesamtüberleben; SAP: Statistischer Analyseplan |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |

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

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

Tabelle 4-48 Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt OS in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie                                                                                                                                        | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| ITCC-059                                                                                                                                      | ..a                                   | Nein                        | Ja                                  | Ja                                    | Ja                      | ..a                           |
| INO-Ped-ALL-1                                                                                                                                 | ..a                                   | Nein                        | Ja                                  | Ja                                    | Ja                      | ..a                           |
| a: Für nicht-randomisierte Studien ist gemäß den Vorgaben in Anhang 4-F keine abschließende Einstufung des Verzerrungspotenzials vorzunehmen. |                                       |                             |                                     |                                       |                         |                               |
| ITT: Intention to Treat                                                                                                                       |                                       |                             |                                     |                                       |                         |                               |

Da es sich bei den Studien ITCC-059 und INO-Ped-ALL-1 um einarmige Studien handelt, wurde entsprechend den Vorgaben in der Modulvorlage keine abschließende Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene vorgenommen.

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



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

Tabelle 4-49 Ergebnisse für den Endpunkt OS in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Inotuzumab<br>ozogamicin                                                          | Studie<br>ITCC-059 <sup>a</sup><br>FAS-Population <sup>b</sup> |                                | Studie<br>INO-Ped-ALL-1<br>Per-Protokoll Gruppe <sup>c</sup> |
|-----------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|--------------------------------|--------------------------------------------------------------|
|                                                                                   | Stratum 1A<br>N = 13                                           | Phase-2-Kohorte<br>N = 28      | Gesamtpopulation<br>N = 6                                    |
| <b>Gesamtüberleben</b>                                                            |                                                                |                                |                                                              |
| Verstorbene<br>Patientinnen und<br>Patienten, n/N (%)                             | 7/13 (53,8)                                                    | 17/28 (60,7)                   | 1/6 (16,7)                                                   |
| Zensierte Patienten und<br>Patientinnen <sup>d</sup> , n/N (%)                    | 6/13 (46,2)                                                    | 11/28 (39,3)                   | 5/6 (83,3) <sup>k</sup>                                      |
| Kein Ereignis, n/N<br>(%)                                                         | 5/13 (38,5)                                                    | 9/28 (32,1)                    | 5/6 (83,3) <sup>k</sup>                                      |
| <i>Lost to follow-up</i> ,<br>n/N (%)                                             | 1/13 (7,7)                                                     | 2/28 (7,1)                     | – <sup>j</sup>                                               |
| Widerruf der<br>Einwilligungs-<br>erklärung                                       | 0                                                              | 0                              | – <sup>j</sup>                                               |
| Mediane Zeit bis zum<br>Tod in Monaten <sup>e</sup> (%)<br>[95 %-KI] <sup>f</sup> | 38,2 [4,8;<br>Nicht schätzbar]                                 | 14,8 [4,2;<br>Nicht schätzbar] | Nicht schätzbar <sup>g</sup>                                 |
| Überlebensrate <sup>h</sup> (%)<br>[95 %-KI] <sup>i</sup>                         | 76,2 [42,7; 91,7]                                              | 64,3 [43,8; 78,9]              | 83,3 [27,3; 97,5]                                            |

| Inotuzumab<br>ozogamicin                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Studie<br>ITCC-059 <sup>a</sup><br>FAS-Population <sup>b</sup> |                           | Studie<br>INO-Ped-ALL-1<br>Per-Protokoll Gruppe <sup>c</sup> |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|---------------------------|--------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Stratum 1A<br>N = 13                                           | Phase-2-Kohorte<br>N = 28 | Gesamtpopulation<br>N = 6                                    |
| <p>Quelle: (45, 46)</p> <p>Datenschnitt ITCC-059: Stratum 1A: 30.09.2022; Phase-2-Kohorte: 07.10.2022</p> <p>Datenschnitt INO-Ped-ALL-1: 08.02.2021</p> <p>a: Die zur Nutzenbewertung in Abschnitt 4.3.2.3.3 dargestellten Ergebnisse beziehen sich auf die Studienpopulation gemäß Zulassung. Diese umfasst Patientinnen und Patienten aus Stratum 1A und der Phase-2-Kohorte, die mit Inotuzumab ozogamicin in einer Dosis von 1,8 mg/m<sup>2</sup> KOF entsprechend den Angaben in der Fachinformation behandelt wurden.</p> <p>b: Die FAS-Population umfasst alle eingeschlossenen Teilnehmenden, die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhielten.</p> <p>c: Die Per-Protokoll Gruppe umfasst Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Dosis erhalten, keine wesentlichen Protokollverletzungen aufweisen und eine ausreichende Ausgangsbewertung der Erkrankung haben.</p> <p>d: Patienten ohne ein Ereignis werden zum letzten bekannten Datum, an dem sie lebend waren, zensiert.</p> <p>e: Das mediane OS wurde über die Kaplan-Meier Methode ermittelt.</p> <p>f: KI berechnet nach der Brookmeyer- und Crowley-Methode</p> <p>g: Aufgrund der geringen Anzahl an Teilnehmenden sowie der wenigen (bzw. fehlenden) Todesfälle war es nicht möglich, den 75. Perzentil-, Median- oder 25. Perzentilwert der Zeit bis zum Todesfall für beide Gruppen zu schätzen. Die begrenzte Datenlage erlaubt somit keine statistisch fundierte oder aussagekräftige Schätzung der Überlebenszeiten.</p> <p>h: Die Überlebensrate wurde in der ITCC-059-Studie nach 6 Monaten und in der INO-Ped-ALL-1-Studie nach 180 Tagen angegeben.</p> <p>i: KI wird unter Verwendung einer Log-(log-)Transformation nach der Greenwood-Formel berechnet.</p> <p>j: In der INO-Ped-ALL-1-Studie ist kein Ereignis aufgetreten.</p> <p>k: Der prozentuale Anteil wurde <i>post hoc</i> berechnet.</p> <p>KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl eingeschlossener Patientinnen und Patienten in der Analyse; OS: Gesamtüberleben</p> |                                                                |                           |                                                              |

### ITCC-059-Studie

Die Auswertung des OS in der FAS-Population erfolgt auf der Basis der dokumentierten Todesfälle und zensierten Daten. Diese sind für Stratum 1A und die Phase-2-Kohorte in Tabelle 4-49, Abbildung 4-4 sowie Abbildung 4-5 dargestellt.

In Stratum 1A verstarben 7 von 13 Patientinnen und Patienten (53,8 %), während 6 (46,2 %) zensiert wurden. Von den zensierten Teilnehmenden wurden 5 (38,5 %) zensiert, da sie zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch lebten. 1 Teilnehmender (7,7 %) wurde aufgrund von *Lost to follow-up* zensiert. Die mediane Zeit bis zum Tod betrug in Stratum 1A 38,2 Monate [95 %-KI: 4,8; nicht schätzbar]. Die Überlebensrate nach 6 Monaten lag bei den Patientinnen und Patienten bei 76,2 % [95 %-KI: 42,7; 91,7].

In der Phase-2-Kohorte verstarben 17 von 28 Patientinnen und Patienten (60,7 %), während 11 (39,3 %) zensiert wurden. Von den zensierten Teilnehmenden wurden 9 (32,1 %) zensiert, da sie zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch lebten. 2 Teilnehmende (7,1 %) wurden aufgrund von *Lost to follow-up* zensiert. Die mediane Zeit bis zum Tod betrug in der Phase-2-Kohorte 14,8 Monate [95 %-KI: 4,2; nicht schätzbar]. Die Überlebensrate nach 6 Monaten lag bei den Kindern und Jugendlichen bei 64,3 % [95 %-KI: 43,8; 78,9].

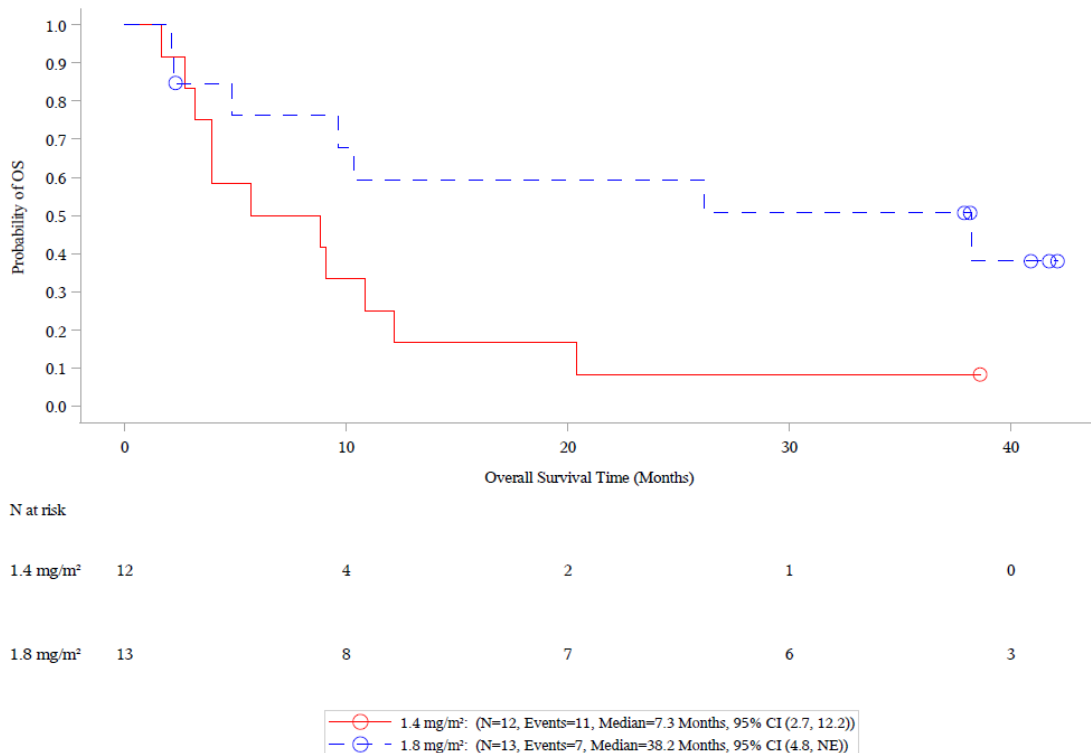


Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurve OS aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie ITCC-059, Stratum 1A (Dosisstufe 1: 1,4 mg/m<sup>2</sup> KOF und Dosisstufe 2: 1,8 mg/m<sup>2</sup> KOF [bewertungsrelevant]), Datenschnitt: 30.09.2022

CI: Konfidenzintervall; m<sup>2</sup>: Quadratmeter; mg: Milligramm; N: Anzahl eingeschlossener Patientinnen und Patienten in der Analyse; NE: Nicht auswertbar; OS: Gesamtüberleben

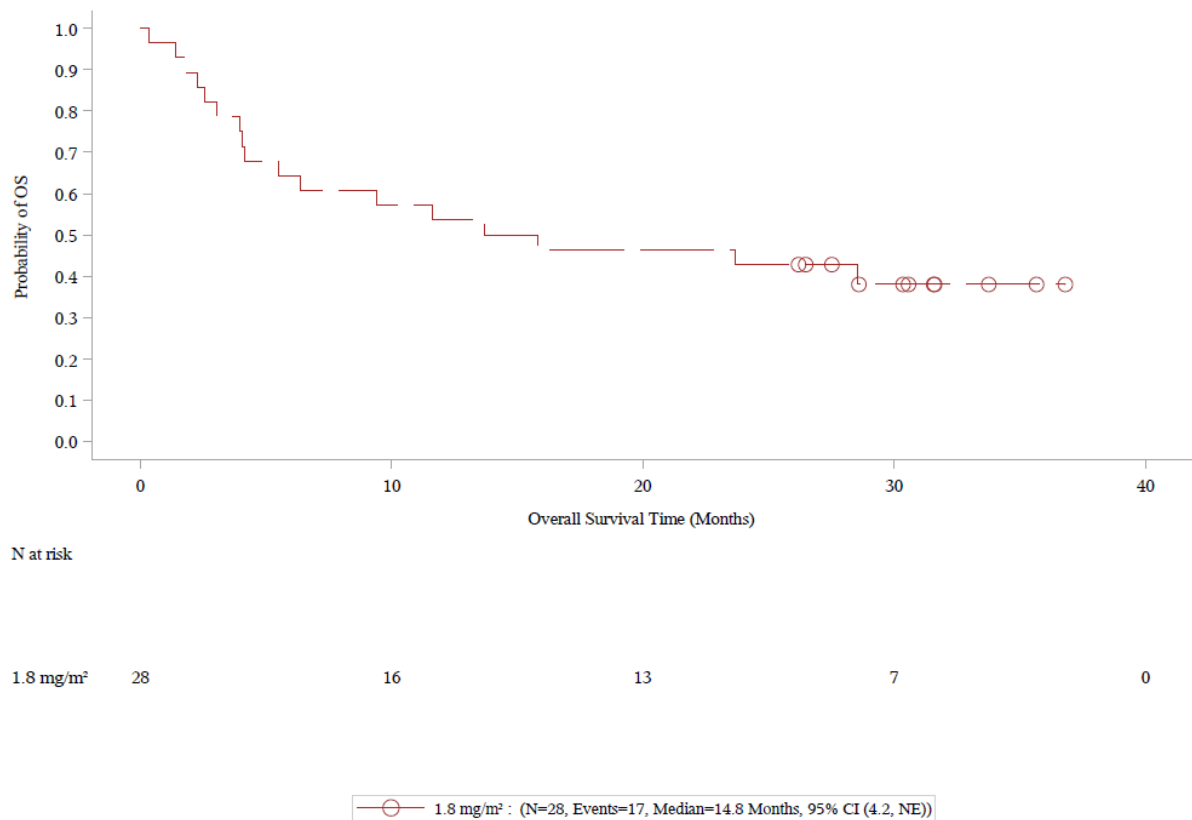


Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurve OS aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie ITCC-059, Phase-2-Kohorte, Datenschnitt: 07.10.2022

CI: Konfidenzintervall; m<sup>2</sup>: Quadratmeter; mg: Milligramm; N: Anzahl eingeschlossener Patientinnen und Patienten in der Analyse; NE: Nicht auswertbar; OS: Gesamtüberleben

#### INO-Ped-ALL-1-Studie

Die Ergebnisse der Analyse des OS in der Per-Protokoll-Population (6 Teilnehmende) sind in Tabelle 4-49, sowie Abbildung 4-6 dargestellt.

In der Gesamtpopulation der Per-Protokoll Gruppe verstarb 1 von 6 Kindern und Jugendlichen (16,7 %), während 5 (83,3 %) zensiert wurden. Alle 5 zensierten Teilnehmenden (83,3 %) wurden zensiert, da sie zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch lebten. Eine mediane Zeit bis zum Tod konnte Aufgrund der Datenlage nicht geschätzt werden. Die Überlebensrate nach 180 Tagen lag bei den Patientinnen und Patienten in der INO-Ped-ALL-1 bei 83,3 % [95 %-KI: 27,3; 97,5].

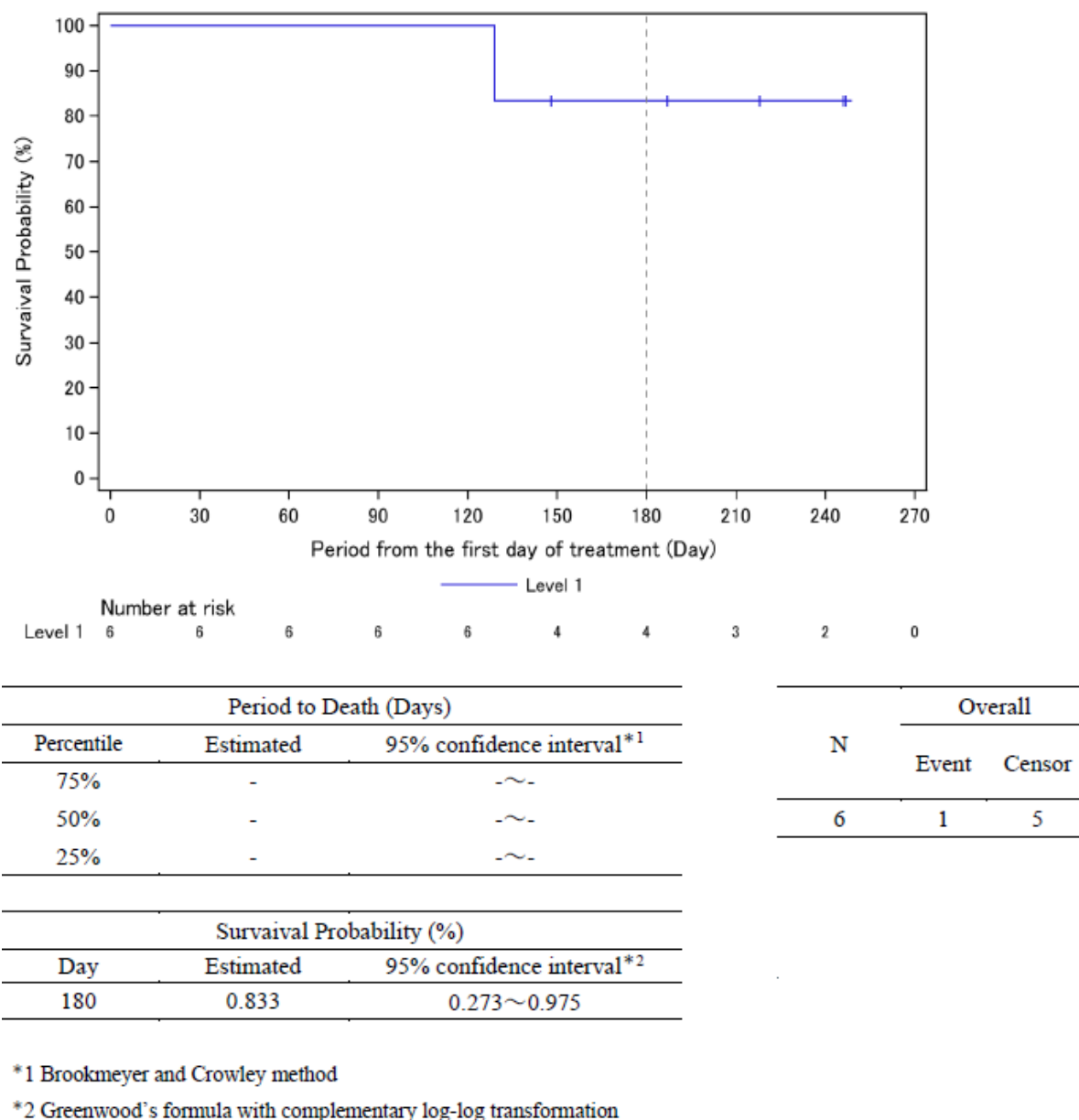


Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurve OS aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie INO-Ped-ALL-1, Datenschnitt: 08.02.2021

N: Anzahl eingeschlossener Patientinnen und Patienten in der Analyse

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

#### 4.3.2.3.3.1.2 Morbidität – weitere Untersuchungen

##### 4.3.2.3.3.1.2.1 Remissionsrate – weitere Untersuchungen

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

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

Tabelle 4-50: Operationalisierung der Remissionsrate – weitere Untersuchungen

| Studie   | Operationalisierung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ITCC-059 | <p><u>Definition</u></p> <p>Die komplette Remissionsrate wird durch die Endpunkte CR, CRi sowie durch den kombinierten Endpunkt CR/CRi abgebildet. Dabei wurde der Anteil an Patientinnen und Patienten bestimmt, die nach modifizierten NCCN-Kriterien eine CR oder eine CRi erreicht haben.</p> <p><u>Definition CR</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vorhandensein von &lt; 5 % Blasten im Knochenmark</li> <li>• Abwesenheit vom Blasten im peripheren Blut</li> <li>• hämatologische Regeneration (ANZ <math>\geq 500/\mu\text{l}</math> und Thrombozyten <math>\geq 50.000/\mu\text{l}</math>)</li> <li>• Fehlen einer extramedullären Manifestation der Erkrankung</li> </ul> <p><u>Definition CRi</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vorhandensein von &lt; 5 % Blasten im Knochenmark</li> <li>• Abwesenheit von Blasten im peripheren Blut</li> <li>• Keine hämatologische Regeneration (ANZ &lt; 500/<math>\mu\text{l}</math> und Thrombozyten &lt; 50.000/<math>\mu\text{l}</math>)</li> <li>• Fehlen einer extramedullären Manifestation der Erkrankung</li> </ul> <p><u>Operationalisierung</u></p> <p>In der Studie wurde die Anzahl der Patientinnen und Patienten ermittelt, die gemäß den modifizierten Kriterien des NCCN eine CR oder CRi erreichten. Gemäß den modifizierten NCCN-Kriterien wird eine CR definiert als das Vorhandensein von weniger als 5 % Blasten im Knochenmark und die Abwesenheit von zirkulierenden Blasten im peripheren Blut inklusive einer hämatologischen Regeneration (ANZ <math>\geq 500/\mu\text{l}</math> und Thrombozyten <math>\geq 50.000/\mu\text{l}</math>) sowie dem Fehlen einer extramedullären Manifestation der Erkrankung. Eine CRi wird definiert als eine CR mit einer ANZ von <math>\leq 500/\mu\text{l}</math> und/oder Thrombozyten von <math>\leq 50.000/\mu\text{l}</math>.</p> <p>Zur Beurteilung des besten Ansprechens werden die Punktschätzungen des Anteils der Patientinnen und Patienten berechnet, die ein CR+CRi, CR oder CRi erreicht haben. Die Häufigkeit (Anzahl und Prozentsatz) der Teilnehmenden mit den Ansprechkategorie CR und CRi wird zusammengefasst. Die Schätzung der zugehörigen Konfidenzintervalle wurde post hoc nicht durchgeführt.</p> <p><u>Analysepopulation</u></p> <p>Die Analysepopulation (FAS-Population) umfasst alle eingeschlossenen Teilnehmenden, die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten haben.</p> <p><u>Datenschnitt</u></p> <p>Der Datenschnitt in der ITCC-059-Studie erfolgte für Stratum 1A am 30.09.2022 und für die Phase-2-Kohorte am 07.10.2022.</p> |

| Studie                                                                                                                                                                                                                                              | Operationalisierung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| INO-Ped-ALL-1                                                                                                                                                                                                                                       | <p><u>Definition</u></p> <p>Die komplette Remissionsrate wird durch die Endpunkte CR, CRi sowie durch den kombinierten Endpunkt CR/CRi abgebildet. Dabei wurde der Anteil an Patientinnen und Patienten bestimmt, die nach modifizierten Cheson-Kriterien eine CR oder eine CRi erreicht haben.</p> <p><u>Definition CR</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vorhandensein von &lt; 5 % Blasten im Knochenmark</li> <li>• Abwesenheit vom Blasten im peripheren Blut</li> <li>• hämatologische Regeneration (ANZ <math>\geq 1.000/\mu\text{l}</math> und Thrombozyten <math>\geq 100.000/\mu\text{l}</math>)</li> <li>• Fehlen einer extramedullären Manifestation der Erkrankung</li> </ul> <p><u>Definition CRi</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vorhandensein von &lt; 5 % Blasten im Knochenmark</li> <li>• Abwesenheit von Blasten im peripheren Blut</li> <li>• Keine hämatologische Regeneration (ANZ &lt; 1000/<math>\mu\text{l}</math> und Thrombozyten &lt; 100.000/<math>\mu\text{l}</math>)</li> <li>• Fehlen einer extramedullären Manifestation der Erkrankung</li> </ul> <p><u>Operationalisierung</u></p> <p>In der INO-Ped-ALL-1-Studie wurde die Anzahl der Patientinnen und Patienten erfasst, die nach den modifizierten Cheson-Kriterien gemäß nationaler sowie internationaler Leitlinien eine CR oder eine CRi erreicht haben. Eine CR wurde definiert als das Vorhandensein von weniger als 5 % Blasten im Knochenmark, der Abwesenheit zirkulierender Blasten und einer extramedullären Erkrankung sowie der Erholung der Hämatopoese (ANZ <math>\geq 1000/\mu\text{l}</math> und Thrombozyten <math>\geq 100.000/\mu\text{l}</math>). Eine CRi wurde definiert als CR, mit der Einschränkung einer unvollständigen Erholung der Hämatopoese mit einer ANZ &lt; 1000/<math>\mu\text{l}</math> und/oder Thrombozyten &lt; 100.000/<math>\mu\text{l}</math>.</p> <p>Zur Beurteilung des besten Ansprechens werden die Punktschätzungen des Anteils der Patientinnen und Patienten berechnet, die ein CR+CRi, CR oder CRi erreicht haben, zusammen mit den entsprechenden 95%-KI. Zur Schätzung der Konfidenzintervalle wird die Clopper-Pearson-Methode verwendet.</p> <p><u>Analysepopulation</u></p> <p>Die Analysepopulation umfasst Patientinnen und Patienten der Per-Protokoll Gruppe, die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten haben, keine wesentlichen Protokollverletzungen aufweisen (u. a. Nichterfüllung zentraler Einschlusskriterien, lebensbedrohliche Dosierungsfehler) und bei denen eine angemessene Beurteilung der Grunderkrankung zu Studienbeginn durchgeführt wurde.</p> <p><u>Datenschnitt</u></p> <p>Der Datenschnitt für die INO-Ped-ALL-1-Studie erfolgte am 08.02.2021.</p> |
| <p>Quelle: (18, 45, 46, 61, 65, 95, 96)</p> <p>ANZ: Absolute Neutrophilenzahl; CR: Komplette Remission; CRi: Komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Regeneration; KI: Konfidenzintervall; <math>\mu\text{l}</math>: Mikroliter</p> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |

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

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

Tabelle 4-51: Bewertung des Verzerrungspotenzials des Endpunktes Remissionsrate in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie                                                                                                                                                                          | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| ITCC-059                                                                                                                                                                        | - <sup>a</sup>                        | Nein                        | Ja                                  | Ja                                    | Ja                      | - <sup>a</sup>                |
| INO-Ped-ALL-1                                                                                                                                                                   | - <sup>a</sup>                        | Nein                        | Ja                                  | Ja                                    | Ja                      | - <sup>a</sup>                |
| a: Für nicht-randomisierte Studien ist gemäß den Vorgaben in Anhang 4-F keine abschließende Einstufung des Verzerrungspotenzials vorzunehmen.<br>ITT: <i>Intention to Treat</i> |                                       |                             |                                     |                                       |                         |                               |

Da es sich bei den Studien ITCC-059 und INO-Ped-ALL-1 um einarmige Studien handelt, wurde entsprechend den Vorgaben in der Modulvorlage keine abschließende Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene vorgenommen.

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

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



Tabelle 4-52: Ergebnisse des Endpunktes Remissionsrate aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Inotuzumab ozogamicin                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Studie<br>ITCC-059 <sup>a</sup><br>FAS-Population <sup>b</sup> |                                               | Studie<br>INO-Ped-ALL-1<br>Per-Protokoll Gruppe <sup>c</sup> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Stratum 1A<br>N = 13                                           | Phase-2-Kohorte<br>N = 28                     | Gesamtpopulation<br>N = 6                                    |
| <b>Komplette Remissionsrate (CR+CRi)<sup>d</sup></b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                |                                               |                                                              |
| Patientinnen und Patienten mit CR/CRi, n/N (%)<br>[95 %-KI] <sup>e</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 11/13 (84,6) <sup>d</sup><br>[-] <sup>f</sup>                  | 21/28 (75,0) <sup>d</sup><br>[-] <sup>f</sup> | 5/6 (83,33)<br>[35,88; 99,58]                                |
| Patientinnen und Patienten mit CR, n/N (%)<br>[95 %-KI] <sup>e</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 11/13 (84,6) <sup>d</sup><br>[-] <sup>f</sup>                  | 18/28 (64,3) <sup>d</sup><br>[-] <sup>f</sup> | 4/6 (66,67)<br>[22,28; 95,67]                                |
| Patientinnen und Patienten mit CRi, n/N (%)<br>[95 %-KI] <sup>e</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 0/13 (0,0) <sup>d</sup><br>[-] <sup>f</sup>                    | 3/28 (10,7) <sup>d</sup><br>[-] <sup>f</sup>  | 1/6 (16,67)<br>[0,42; 64,12]                                 |
| <p>Quelle: (45, 46)</p> <p>Datenschnitt ITCC-059: Stratum 1A: 30.09.2022; Phase-2-Kohorte: 07.10.2022</p> <p>Datenschnitt INO-Ped-ALL-1: 08.02.2021</p> <p>a Die zur Nutzenbewertung in Abschnitt 4.3.2.3.3 dargestellten Ergebnisse beziehen sich auf die Studienpopulation gemäß Zulassung. Diese umfasst Patientinnen und Patienten aus Stratum 1A und der Phase-2-Kohorte, die mit Inotuzumab ozogamicin in einer Dosis von 1,8 mg/m<sup>2</sup> KOF entsprechend den Angaben in der Fachinformation behandelt wurden.</p> <p>b: Die FAS-Population umfasst alle eingeschlossenen Teilnehmenden, die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhielten.</p> <p>c: Die Per-Protokoll Gruppe umfasst Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Dosis erhalten, keine wesentlichen Protokollverletzungen aufweisen und eine ausreichende Ausgangsbewertung der Erkrankung haben.</p> <p>d: Ansprechkategorie CR und CRi wurden für den Endpunkt der kompletten Remissionsrate in der ITCC-059-Studie <i>post hoc</i> zusammengefasst.</p> <p>e: KI berechnet nach der exakten (Clopper-Pearson-) Methode auf Basis der Binomialverteilung.</p> <p>f: KI wurde nicht berechnet.</p> <p>CR: Komplette Remission; CRi: Komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Regeneration; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl eingeschlossener Patientinnen und Patienten in der Analyse</p> |                                                                |                                               |                                                              |

ITCC-059-Studie

Die komplette Remissionsrate der Patientinnen und Patienten in der FAS-Population des Stratum 1A und der Phase-2-Kohorte ist in Tabelle 4-52 dargestellt.

Von 13 Patientinnen und Patienten des Stratum 1A erreichten 11 eine CR oder CRi, was einer kompletten Remissionsrate [95 %-KI] von 84,6 % [-] entspricht. Von den 13 Teilnehmenden des Stratum 1A erzielten 11 (84,6 % [-]) eine CR, während kein Teilnehmender (0,0 % [-]) eine CRi erreichte.

Von 28 Patientinnen und Patienten der Phase-2-Kohorte erreichten 21 eine CR oder CRi, was einer kompletten Remissionsrate [95 %-KI] von 75,0 % [-] entspricht. Von den 28 Teilnehmenden der Phase-2-Kohorte erzielten 18 (64,3 % [-]) eine CR und 3 (10,7 % [-]) eine CRi.

#### INO-Ped-ALL-1-Studie

Die Komplette Remissionsrate der Patientinnen und Patienten in der Per-Protokoll Gruppe ist in Tabelle 4-52 dargestellt. Von 6 Kindern und Jugendlichen erreichten 5 eine CR oder CRi, was einer Komplette Remissionsrate [95 %-KI] von 83,33 % [35,88; 99,58] entspricht. Von diesen 6 Teilnehmenden erzielten 4 (66,67 % [22,28; 95,67]) eine CR und 1 Teilnehmender (16,67 % [0,42; 64,12]) eine CRi.

**4.3.2.3.3.1.2.2 Gesamtansprechrates – weitere Untersuchungen**

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

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

Tabelle 4-53: Operationalisierung der Gesamtansprechrates – weitere Untersuchungen

| Studie                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Operationalisierung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ITCC-059                                                                                                                                                                                                                                                                                            | <p><u>Definition</u></p> <p>Die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit CR, CRi, CRp.</p> <p><u>Operationalisierung</u></p> <p>Die Gesamtansprechrates wird als Anteil der Patientinnen und Patienten definiert, die während der Behandlung mit Inotuzumab ozogamicin als bestes Ansprechen eine CR, eine CRi oder eine CRp erreichen. Die Klassifikation folgte dabei den modifizierten hämatologischen Remissionskriterien der NCCN-Leitlinie. Die Kriterien für CR und CRi entsprechen den im Abschnitt „Komplette Remissionsrate“ dargelegten Definitionen. Die CRp ist des Weiteren definiert als: &lt; 5 % leukämischer Blasten im Knochenmark, der Abwesenheit zirkulierender Blasten und einer extramedullären Erkrankung sowie einer ANZ <math>\geq 500/\mu\text{l}</math> und einer Thrombozytenzahl <math>\leq 50.000/\mu\text{l}</math>. Die Punktschätzungen der Gesamtansprechrates werden und die entsprechenden zweiseitigen 95 %- und 90 %-KIs werden mithilfe der exakten Methode (nach Clopper-Pearson) ermittelt. Die Nullhypothese (Phase-2-Kohorte) wird mit einem einseitigen alpha von 0,05 unter Verwendung eines exakten Binomialtests getestet. Der entsprechende einseitige p-Wert wird angegeben.</p> <p><u>Analysepopulation</u></p> <p>Die Analysepopulation (FAS-Population) umfasst alle eingeschlossenen Teilnehmenden, die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten haben.</p> <p><u>Datenschnitt</u></p> <p>Der Datenschnitt in der ITCC-059-Studie erfolgte für Stratum 1A am 30.09.2022 und für die Phase-2-Kohorte am 07.10.2022.</p> |
| INO-Ped-ALL-1                                                                                                                                                                                                                                                                                       | In der Studie wurden keine Daten zur Gesamtansprechrates erfasst. Der kombinierte Endpunkt des Gesamtansprechens (CR+CRi+CRp) wird nicht abgebildet, da der Effektparameter CRp nicht erhoben wurde.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <p>Quelle: (45, 95)</p> <p>ANZ: Absolute Neutrophilenzahl; CR: Komplette Remission; CRi: Komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Regeneration; CRp: Komplette Remission mit unvollständiger Thrombozyten Erholung; KI: Konfidenzintervall; <math>\mu\text{l}</math>: Mikroliter</p> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |

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

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

Tabelle 4-54: Bewertung des Verzerrungspotenzials der Gesamtansprechrate in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie                                                                                                                                                                                                                                                 | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| ITCC-059                                                                                                                                                                                                                                               | – <sup>a</sup>                        | Nein                        | Ja                                  | Ja                                    | Ja                      | – <sup>a</sup>                |
| INO-Ped-ALL-1                                                                                                                                                                                                                                          | – <sup>b</sup>                        | – <sup>b</sup>              | – <sup>b</sup>                      | – <sup>b</sup>                        | – <sup>b</sup>          | – <sup>b</sup>                |
| a: Für nicht-randomisierte Studien ist gemäß den Vorgaben in Anhang 4-F keine abschließende Einstufung des Verzerrungspotenzials vorzunehmen.<br>b: In der Studie wurden keine Daten zum Gesamtansprechrate erhoben.<br>ITT: <i>Intention to Treat</i> |                                       |                             |                                     |                                       |                         |                               |

Da es sich bei den Studien ITCC-059 und INO-Ped-ALL-1 um einarmige Studien handelt, wurde entsprechend den Vorgaben in der Modulvorlage keine abschließende Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene vorgenommen.

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

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

Tabelle 4-55: Ergebnisse der Gesamtansprechrate aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Inotuzumab ozogamicin                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Studie ITCC-059 <sup>a</sup><br>FAS-Population <sup>b</sup>    |                                                          |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Stratum 1A<br>N = 13                                           | Phase-2-Kohorte<br>N = 28                                |
| <b>Gesamtansprechrate (CR+CRi+CRp)<sup>e</sup></b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                |                                                          |
| Patientinnen und Patienten mit CR/CRi/CRp, n/N (%)<br>[95 %-KI] [90 %-KI] <sup>c</sup><br>Einseitiger p-Wert                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 11/13 (84,6)<br>[54,6; 98,1]<br>[59,0; 97,2]<br>- <sup>d</sup> | 22/28 (78,6)<br>[59,0; 91,7]<br>[62,0; 90,2]<br>< 0,0001 |
| Patientinnen und Patienten mit CRp, n/N (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 0/13 (0,0)                                                     | 1/28 (3,6)                                               |
| <p>Quelle: (45)</p> <p>Datenschnitt: Stratum 1A: 30.09.2022; Phase-2-Kohorte: 07.10.2022</p> <p>a: Die zur Nutzenbewertung in Abschnitt 4.3.2.3.3 dargestellten Ergebnisse beziehen sich auf die Studienpopulation gemäß Zulassung. Diese umfasst Patientinnen und Patienten aus Stratum 1A und der Phase-2-Kohorte, die mit Inotuzumab ozogamicin in einer Dosis von 1,8 mg/m<sup>2</sup> KOF entsprechend den Angaben in der Fachinformation behandelt wurden.</p> <p>b: Die FAS-Population umfasst alle eingeschlossenen Teilnehmenden, die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhielten.</p> <p>c: KI berechnet nach der exakten (Clopper-Pearson-) Methode auf Basis der Binomialverteilung.</p> <p>d: Der einseitige p-Wert wurde für Stratum 1A nicht berechnet.</p> <p>e: Die dem kombinierten Endpunkt Gesamtansprechen zugrunde liegenden Effektparameter CR und CRi sind im Abschnitt „Komplette Remissionsrate“ separat dargestellt.</p> <p>CR: Komplette Remission; CRi: Komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Regeneration; CRp: Komplette Remission mit unvollständiger Thrombozyten Erholung ; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl eingeschlossener Patientinnen und Patienten in der Analyse</p> |                                                                |                                                          |

ITCC-059-Studie

Die Gesamtansprechrate ist in Tabelle 4-55 für die Teilnehmenden aus der FAS-Population dargestellt.

In Stratum 1A erreichten 11 von 13 Kindern und Jugendlichen ein objektives Ansprechen (CR/CRi/CRp). Die geschätzte Gesamtansprechrate (CR+CRi+CRp) betrug 84,6 % [95-% KI: 54,6; 98,1; 90-% KI: 59,0; 97,2]. Bei den sich in Remission befindenden Kindern und Jugendlichen in Stratum 1A wurde keine CRp beobachtet (0,0 %).

In der Phase-2-Kohorte wurde das primäre Ziel erreicht, indem die Gesamtansprechrate signifikant über der 30 %-Nullhypothese-Rate mit einem einseitigen p-Wert von < 0,0001 lag. Unter den 28 Teilnehmenden der Phase-2-Kohorte erreichten 22 Kinder und Jugendliche ein objektives Ansprechen (CR/CRi/CRp). Die geschätzte Gesamtansprechrate (CR+CRi+CRp) betrug 78,6 % [95-% KI: 59,0; 91,7; 90-% KI: 62,0; 90,2]. Unter den Kindern und Jugendlichen der Phase-2-Kohorte in Remission wurde bei 1 Teilnehmenden eine CRp beobachtet (3,6 %).

Die durch die Behandlung mit Inotuzumab ozogamicin erzielten hohen Gesamtansprechraten ermöglichen gute Voraussetzungen für die Kinder und Jugendlichen, um eine alloHSZT durchzuführen. Dabei bringt die Behandlung die Patientinnen und Patienten in den Remissionsstatus der CR, bzw. in eine unvollständige Remission (CRi und CRp). Laut klinischen Expertinnen und Experten, ist es dabei unerheblich, ob eine vollständige Remission oder eine unvollständige Remission vorliegt, da das Erreichen einer CR bzw. CRi/CRp lediglich vom Zeitpunkt der Analyse abhängt. Es sei darüber hinaus nicht sinnvoll die Transplantation hinauszuzögern, bis die Regeneration des Blutbildes abgeschlossen ist. Häufig wird zunächst eine CRi oder CRp festgestellt, gefolgt von einer CR. Für die Eröffnung des kurativen Therapiepfades der alloHSZT spielt es daher keine Rolle, ob eine CR, CRi oder CRp erreicht wird (63).

**4.3.2.3.1.2.3 Partielles Ansprechen – weitere Untersuchungen**

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

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

Tabelle 4-56: Operationalisierung der PR – weitere Untersuchungen

| Studie        | Operationalisierung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|---------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ITCC-059      | <p><u>Definition</u></p> <p>&gt; 50 % relative Reduktion der leukämischen Blasten im Knochenmarkaspirat, mit einer minimalen absoluten Reduktion von 10 %</p> <p><u>Operationalisierung</u></p> <p>Das PR ist definiert als die relative Reduktion der leukämischen Zellen im Knochenmarkaspirat von &gt; 50 % und einer minimalen absoluten Reduktion der leukämischen Zellen im Knochenmarkaspirat von 10 %. Die Häufigkeit (Anzahl und Prozentsatz) der Teilnehmenden mit der Ansprechkatégorie PR wird zusammengefasst.</p> <p><u>Analysepopulation</u></p> <p>Die Analysepopulation (FAS-Population) umfasst alle eingeschlossenen Teilnehmenden, die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten haben.</p> <p><u>Datenschnitt</u></p> <p>Der Datenschnitt in der ITCC-059-Studie erfolgte für Stratum 1A am 30.09.2022 und für die Phase-2-Kohorte am 07.10.2022.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| INO-Ped-ALL-1 | <p><u>Definition</u></p> <p>Verbesserung oder Kontrolle der ALL, angezeigt durch:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• das Fehlen von peripheren Blasten</li> <li>• ANZ <math>\geq 1.000/\mu\text{l}</math></li> <li>• Thrombozyten <math>\geq 100.000/\mu\text{l}</math></li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| INO-Ped-ALL-1 | <p><u>Operationalisierung</u></p> <p>Im Kontext der INO-Ped-ALL- Studie wird eine partielle Remission gemäß modifizierten Cheson-Kriterien definiert als eine Verbesserung oder Kontrolle der ALL, die durch das Fehlen von peripheren Blasten bei einer ANZ von <math>\geq 1.000/\mu\text{l}</math> und einer Thrombozytenzahl von <math>\geq 100.000/\mu\text{l}</math> angezeigt wird. Zusätzlich müssen eines oder beide der folgenden Kriterien erfüllt sein: Der Prozentsatz der leukämischen Blasten im Knochenmark beträgt zwischen <math>\geq 5\%</math> und <math>\leq 25\%</math> und es liegt zusätzlich eine Reduktion von mindestens 50 % im Vergleich zum Ausgangswert vor, oder es wird eine extramedulläre Manifestation erfasst. Die Häufigkeit (Anzahl und Prozentsatz) der Teilnehmenden mit der Ansprechkatégorie PR wird zusammengefasst.</p> <p><u>Analysepopulation</u></p> <p>Die Analysepopulation umfasst Patientinnen und Patienten der Per-Protokoll Gruppe, die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten haben, keine wesentlichen Protokollverletzungen aufweisen (u. a. Nichterfüllung zentraler Einschlusskriterien, lebensbedrohliche Dosierungsfehler) und bei denen eine angemessene Beurteilung der Grunderkrankung zu Studienbeginn durchgeführt wurde.</p> <p><u>Datenschnitt</u></p> <p>Der Datenschnitt für die INO-Ped-ALL-1-Studie erfolgte am 08.02.2021.</p> |

| Studie                                                                                      | Operationalisierung |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|
| Quelle: (45, 46, 95, 96)                                                                    |                     |
| ALL: Akute Lymphatische Leukämie; ANZ: Absolute Neutrophilenzahl; PR: Partielles Ansprechen |                     |

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

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

Tabelle 4-57: Bewertung des Verzerrungspotenzials des PR in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie                                                                                                                                                                   | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| ITCC-059                                                                                                                                                                 | - <sup>a</sup>                        | Nein                        | Ja                                  | Ja                                    | Ja                      | - <sup>a</sup>                |
| INO-Ped-ALL-1                                                                                                                                                            | - <sup>a</sup>                        | Nein                        | Ja                                  | Ja                                    | Ja                      | - <sup>a</sup>                |
| a: Für nicht-randomisierte Studien ist gemäß den Vorgaben in Anhang 4-F keine abschließende Einstufung des Verzerrungspotenzials vorzunehmen.<br>ITT: Intention to Treat |                                       |                             |                                     |                                       |                         |                               |

Da es sich bei den Studien ITCC-059 und INO-Ped-ALL-1 um einarmige Studien handelt, wurde entsprechend den Vorgaben in der Modulvorlage keine abschließende Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene vorgenommen.

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

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



Tabelle 4-58: Ergebnisse der PR aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Inotuzumab ozogamicin                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Studie<br>ITCC-059 <sup>a</sup><br>FAS-Population <sup>b</sup> |                           | Studie<br>INO-Ped-ALL-1<br>Per-Protokoll Gruppe <sup>c</sup> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|---------------------------|--------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Stratum 1A<br>N = 13                                           | Phase-2-Kohorte<br>N = 28 | Gesamtpopulation<br>N = 6                                    |
| <b>PR</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                |                           |                                                              |
| Patientinnen und Patienten mit PR, n/N (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 0/13 (0,0)                                                     | 3/28 (10,7)               | 0/6 (0,0)                                                    |
| <p>Quelle: (45, 46)<br/>           Datenschnitt ITCC-059: Stratum 1A: 30.09.2022; Phase-2-Kohorte: 07.10.2022<br/>           Datenschnitt INO-Ped-ALL-1: 08.02.2021</p> <p>a: Die zur Nutzenbewertung in Abschnitt 4.3.2.3.3 dargestellten Ergebnisse beziehen sich auf die Studienpopulation gemäß Zulassung. Diese umfasst Patientinnen und Patienten aus Stratum 1A und der Phase-2-Kohorte, die mit Inotuzumab ozogamicin in einer Dosis von 1,8 mg/m<sup>2</sup> KOF entsprechend den Angaben in der Fachinformation behandelt wurden.</p> <p>b: Die FAS-Population umfasst alle eingeschlossenen Teilnehmenden, die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhielten.</p> <p>c: Die Per-Protokoll Gruppe umfasst Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Dosis erhalten, keine wesentlichen Protokollverletzungen aufweisen und eine ausreichende Ausgangsbewertung der Erkrankung haben.</p> <p>n: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl eingeschlossener Patientinnen und Patienten in der Analyse; PR: Partielles Ansprechen</p> |                                                                |                           |                                                              |

ITCC-059-Studie

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts erzielten keine Teilnehmenden aus der FAS-Population in Stratum 1A eine PR (Tabelle 4-58).

In der Phase-2-Kohorte hingegen wurde zum Zeitpunkt des Datenschnitts bei 3 von 28 Kindern und Jugendlichen ein PR beobachtet, was einer Rate von 10,7 % entspricht (Tabelle 4-58).

INO-Ped-ALL-1-Studie

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts 08.02.2021 zeigte die Analyse keinen Teilnehmer mit einem PR in der Per-Protokoll Gruppe (Tabelle 4-58).

**4.3.2.3.3.1.2.4 MRD-Negativitätsrate – weitere Untersuchungen**

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

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

Tabelle 4-59: Operationalisierung der MRD-Negativitätsrate – weitere Untersuchungen

| Studie        | Operationalisierung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|---------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ITCC-059      | <p><u>Definition</u></p> <p>Ein Teilnehmender galt als MRD-positiv, wenn mehr als <math>1 \times 10^{-4}</math> Blasten ab dem ersten Tag nach Erreichen einer CR oder CRi in der Knochenmarksprobe detektiert wurden, und als MRD-negativ, wenn die Blastenlast im Knochenmark geringer als <math>1 \times 10^{-4}</math> Blasten ab dem ersten Tag nach Erreichen einer CR oder CRi war.</p> <p><u>Operationalisierung</u></p> <p>Die Bestimmung der MRD erfolgt gemäß definierten Kriterien und standardisierten Methoden nationaler und internationaler Leitlinien (52, 65). In der ITCC-059-Studie gilt ein Wert von weniger als 0,01 % leukämischer Blasten im Knochenmark, bestimmt mittels Durchflusszytometrie, oder ein Wert von weniger als <math>1 \times 10^{-4}</math> leukämischer Blasten pro kernhaltige Zelle mittels RQ-PCR, als MRD-Negativität. Die MRD-Negativitätsrate wurde definiert als der Anteil der Patientinnen und Patienten mit MRD-Negativität bezogen auf Teilnehmende die ein objektives Ansprechen (CR/CRi/CRp) aufweisen. Die Anzahl und der Prozentsatz der Teilnehmenden (n/N; %) mit MRD-negativer CR/CRi/CRp wird zusammengefasst. Die 95%-Konfidenzintervalle (CIs) werden nach der exakten Methode (Clopper-Pearson) angegeben. Die Auswertung des MRD-Status in der europäischen multizentrischen ITCC-059-Studie erfolgte leitlinienkonform in einem zentralen Referenzlabor (18, 59).</p> <p><u>Analysepopulation</u></p> <p>Die Analysepopulation (FAS-Population) umfasst alle eingeschlossenen Teilnehmenden, die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten haben.</p> <p><u>Datenschnitt</u></p> <p>Der Datenschnitt in der ITCC-059-Studie erfolgte für Stratum 1A am 30.09.2022 und für die Phase-2-Kohorte am 07.10.2022.</p> |
| INO-Ped-ALL-1 | <p><u>Definition</u></p> <p>Ein Teilnehmender galt als MRD-positiv, wenn mehr als <math>1 \times 10^{-4}</math> Blasten ab dem ersten Tag nach Erreichen einer CR oder CRi in der Knochenmarksprobe detektiert wurden, und als MRD-negativ, wenn die Blastenlast im Knochenmark geringer als <math>1 \times 10^{-4}</math> Blasten ab dem ersten Tag nach Erreichen einer CR oder CRi war.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |

| Studie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Operationalisierung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| INO-Ped-ALL-1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | <p><u>Operationalisierung</u></p> <p>Die Bestimmung der MRD erfolgt gemäß definierten Kriterien und standardisierten Methoden nationaler und internationaler Leitlinien (14, 65). In der INO-Ped-ALL-1-Studie wird die MRD-Negativität mit weniger als <math>1 \times 10^{-4}</math> leukämischer Blasten pro kernhaltige Zelle definiert. Die MRD-Negativitätsrate wird in der INO-Ped-ALL-1-Studie für Patientinnen und Patienten berechnet, die eine CR oder CRi als bestes Ansprechen erreichen. Der Punktschätzer der MRD-Negativitätsrate und das dazugehörige 95 %-KI werden ermittelt. Zur Schätzung der Konfidenzintervalle wird die Clopper-Pearson-Methode verwendet. Knochenmarkaspirate werden sowohl für das Screening als auch zur Beurteilung des Remissionsstatus entnommen, wobei die MRD-Diagnostik mittels PCR durchgeführt wird. Anders als in der ITCC-059-Studie erfolgt die MRD-Diagnostik in der japanischen INO-Ped-ALL-1-Studie dezentral an den jeweiligen Studienzentren (46).</p> <p><u>Analysepopulation</u></p> <p>Die Analysepopulation umfasst Patientinnen und Patienten der Per-Protokoll Gruppe, die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten haben, keine wesentlichen Protokollverletzungen aufweisen (u. a. Nichterfüllung zentraler Einschlusskriterien, lebensbedrohliche Dosierungsfehler) und bei denen eine angemessene Beurteilung der Grunderkrankung zu Studienbeginn durchgeführt wurde.</p> <p><u>Datenschnitt</u></p> <p>Der Datenschnitt für die INO-Ped-ALL-1-Studie erfolgte am 08.02.2021.</p> |
| <p>Quelle: (14, 18, 45, 46, 48, 65, 66, 95, 96, 111)</p> <p>CR: Komplette Remission; CRi: Komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Regeneration; CRp: Komplette Remission mit unvollständiger Thrombozyten Erholung; KI: Konfidenzintervall; MRD: Minimale Resterkrankung; RQ-PCR: <i>Real-time quantitative Polymerase Chain Reaction</i></p> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |

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

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

Tabelle 4-60: Bewertung des Verzerrungspotenzials der MRD-Negativitätsrate in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie                                                                                                                                                                          | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| ITCC-059                                                                                                                                                                        | - <sup>a</sup>                        | Nein                        | Ja                                  | Ja                                    | Ja                      | - <sup>a</sup>                |
| INO-Ped-ALL-1                                                                                                                                                                   | - <sup>a</sup>                        | Nein                        | Ja                                  | Ja                                    | Ja                      | - <sup>a</sup>                |
| a: Für nicht-randomisierte Studien ist gemäß den Vorgaben in Anhang 4-F keine abschließende Einstufung des Verzerrungspotenzials vorzunehmen.<br>ITT: <i>Intention to Treat</i> |                                       |                             |                                     |                                       |                         |                               |

Da es sich bei den Studien ITCC-059 und INO-Ped-ALL-1 um einarmige Studien handelt, wurde entsprechend den Vorgaben in der Modulvorlage keine abschließende Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene vorgenommen.

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

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

Tabelle 4-61: Ergebnisse der MRD-Negativitätsrate aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Inotuzumab ozogamicin                                                                                         | Studie ITCC-059 <sup>a</sup><br>FAS-Population <sup>b</sup> |                                | Studie INO-PED-ALL-1<br>Per-Protokoll Gruppe <sup>c</sup> |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|--------------------------------|-----------------------------------------------------------|
|                                                                                                               | Stratum 1A<br>N = 13                                        | Phase-2-Kohorte<br>N = 28      | Gesamtpopulation<br>N = 6                                 |
| <b>MRD-Negativitätsrate</b>                                                                                   |                                                             |                                |                                                           |
| Patientinnen und Patienten mit MRD-Negativität (Gesamt, FACS) <sup>d</sup> , n/N (%) [95 %-KI] <sup>f</sup>   | 10/11 (90,9)<br>[58,7; 99,8]                                | 22/22 (100,0)<br>[84,6; 100,0] | - <sup>g</sup>                                            |
| Patientinnen und Patienten mit MRD-Negativität (Zyklus 1, FACS) <sup>d</sup> , n/N (%) [95 %-KI] <sup>f</sup> | 8/11 (72,7)<br>[39,0; 94,0]                                 | 18/22 (81,8)<br>[59,7; 94,8]   | - <sup>g</sup>                                            |

| Inotuzumab ozogamicin                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Studie<br>ITCC-059 <sup>a</sup><br>FAS-Population <sup>b</sup> |                              | Studie<br>INO-PED-ALL-1<br>Per-Protokoll Gruppe <sup>c</sup> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|------------------------------|--------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Stratum 1A<br>N = 13                                           | Phase-2-Kohorte<br>N = 28    | Gesamtpopulation<br>N = 6                                    |
| <b>MRD-Negativitätsrate</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                |                              |                                                              |
| Patientinnen und Patienten mit MRD-Negativität (Gesamt, RQ-PCR) <sup>e</sup> , n/N (%) [95 %-KI] <sup>f</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 9/11 (81,8)<br>[48,2; 97,7]                                    | 19/22 (86,4)<br>[65,1; 97,1] | 3/5 (60,00)<br>[14,66; 94,73]                                |
| Patientinnen und Patienten mit MRD-Negativität (Zyklus 1, RQ-PCR) <sup>e</sup> , n/N (%) [95 %-KI] <sup>f</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 8/11 (72,7)<br>[39,0; 94,0]                                    | 15/22 (68,2)<br>[45,1; 86,1] | 0/4 (0,00)<br>[-]                                            |
| Patientinnen und Patienten mit MRD-Negativität (Zyklus 2, RQ-PCR) <sup>e</sup> , n/N (%) [95 %-KI]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | _h                                                             | _h                           | 2/3 (66,67)<br>[-]                                           |
| Patientinnen und Patienten mit MRD-Negativität (Zyklus 3, RQ-PCR) <sup>e</sup> , n/N (%) [95 %-KI]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | _h                                                             | _h                           | 2/2 (100,00)<br>[-]                                          |
| Patientinnen und Patienten mit MRD-Negativität (Zyklus 4, RQ-PCR) <sup>e</sup> , n/N (%) [95 %-KI]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | _h                                                             | _h                           | 1/1 (100,00)<br>[-]                                          |
| <p>Quelle: (45, 46)</p> <p>Datenschnitt ITCC-059: Stratum 1A: 30.09.2022; Phase-2-Kohorte: 07.10.2022</p> <p>Datenschnitt INO-Ped-ALL-1: 08.02.2021</p> <p>a: Die zur Nutzenbewertung in Abschnitt 4.3.2.3.3 dargestellten Ergebnisse beziehen sich auf die Studienpopulation gemäß Zulassung. Diese umfasst Patientinnen und Patienten aus Stratum 1A und der Phase-2-Kohorte, die mit Inotuzumab ozogamicin in einer Dosis von 1,8 mg/m<sup>2</sup> KOF entsprechend den Angaben in der Fachinformation behandelt wurden.</p> <p>b: Die FAS-Population umfasst alle eingeschlossenen Teilnehmenden, die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhielten. Die Analyse der MRD-Negativität umfasst in diesem Fall alle Patientinnen und Patienten, die eine CR/CRi oder eine CRp erreicht haben.</p> <p>c: Die Per-Protokoll Gruppe umfasst Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Dosis erhalten, keine wesentlichen Protokollverletzungen aufweisen und eine ausreichende Ausgangsbewertung der Erkrankung haben. Die Analyse der MRD-Negativität umfasst in diesem Fall alle Patientinnen und Patienten, die eine CR oder CRi erreicht haben.</p> <p>d: MRD-Negativität wird gemäß Durchflusszytometrie definiert als &lt; 0,01 % leukämische Blasten im Knochenmarkaspirat.</p> <p>e: MRD-Negativität wird gemäß RQ-PCR definiert als &lt; 1x10<sup>-4</sup> leukämische Blasten pro kernhaltiger Zelle.</p> <p>f: KI berechnet nach der exakten Methode (Clopper-Pearson).</p> <p>g: Die MRD-Negativität wurde in der INO-Ped-ALL-1-Studie ausschließlich mittels RQ-PCR und nicht durch eine FACS-Analyse bestimmt.</p> <p>h: Die MRD-Negativitätsrate wurde in der ITCC-059-Studie nicht separat für die einzelnen Behandlungszyklen (2, 3 bzw. 4) erfasst.</p> <p>FACS: Durchflusszytometrie; KI: Konfidenzintervall; MRD: Minimale Resterkrankung; n: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl eingeschlossener Patientinnen und Patienten in der Analyse; RQ-PCR: <i>Real-time quantitative Polymerase Chain Reaction</i></p> |                                                                |                              |                                                              |

### ITCC-059-Studie

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts erreichten 11 Kinder und Jugendliche aus der FAS-Population in Stratum 1A eine CR, CRi oder eine CRp (Tabelle 4-61). Davon erreichten, 90,9 % [95 %-KI: 58,7; 99,8] der Teilnehmenden (10/11) eine MRD-Negativität basierend auf der durchflusszytometrischen Bestimmung. Basierend auf der RQ-PCR erreichten von den Kindern und Jugendlichen mit einem objektiven Gesamtansprechen 81,8 % [95 %-KI: 48,2; 97,7] der Teilnehmenden (9/11) einen negativen MRD-Status. Nach Abschluss des ersten Zyklus wiesen 72,7 % [95 %-KI: 39,0; 94,0] der Teilnehmenden (8/11) eine MRD-Negativität gemäß Durchflusszytometrie und RQ-PCR auf.

In der Phase-2-Kohorte erreichten 22 Kinder und Jugendliche aus der FAS-Population eine CR, CRi oder CRp (Tabelle 4-61). Dabei wiesen zum Zeitpunkt des Datenschnitts von den Patientinnen und Patienten mit einem objektiven Gesamtansprechen 100,0 % [95 %-KI: 84,6; 100,0] der Teilnehmenden (22/22) eine MRD-Negativität basierend auf der durchflusszytometrischen Bestimmung auf, während 86,4 % [95 %-KI: 65,1; 97,1] der Teilnehmenden (19/22) gemäß RQ-PCR MRD-negativ waren. Nach Abschluss des ersten Zyklus lag die MRD-Negativitätsrate bei 81,8 % [95 %-KI: 59,7; 94,8] der Teilnehmenden (18/22) basierend auf der Durchflusszytometrie und bei 68,2 % [95 %-KI: 45,1; 86,1] der Teilnehmenden (15/22) gemäß RQ-PCR.

### INO-Ped-ALL-1-Studie

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts betrug die MRD-Negativitätsrate [95%-KI] in der Per-Protokoll Gruppe 60,00 % [95 %-KI: 14,66; 94,73] (Tabelle 4-61). Bezogen auf die jeweiligen Zyklen wurden von denjenigen Kindern und Jugendlichen, die zum jeweiligen Zyklus eine Remission (CR/CRi) erreichten, 2 Kinder und Jugendliche am Ende von Zyklus 2 (66,67 %) als MRD-negativ bewertet. Am Ende von Zyklus 3 und von Zyklus 4 wurden jeweils alle Teilnehmenden mit Remission zum Ende des Zyklus als MRD-negativ bewertet (jeweils 100,00 %).

**4.3.2.3.3.1.2.5 Dauer des Ansprechens– weitere Untersuchungen**

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

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

Tabelle 4-62: Operationalisierung der DOR – weitere Untersuchungen

| Studie                                                                                                                                                                                                                            | Operationalisierung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ITCC-059                                                                                                                                                                                                                          | <p><u>Definition</u></p> <p>Zeitraum ab dem ersten Zeitpunkt, an dem eine CR, CRi oder CRp erreicht wurde, bis zum Zeitpunkt des dokumentierten Rezidivs der Erkrankung oder Tod</p> <p><u>Operationalisierung</u></p> <p>Die DOR wurde als Zeitraum zwischen dem erstmaligen Erreichen eines CR, CRi oder CRp nach Studienstart und einem dokumentierten Rezidiv der Erkrankung oder Tod, unabhängig von der Ursache, definiert. Für die Analyse der DOR werden nur Patientinnen und Patienten mit einem erreichten Remissionsstatus (CR, CRi, CRp) inkludiert. Die Analyse der DOR, wird unter Anwendung der Kaplan-Meier-Methode durchgeführt. Medianwerte und Quartile werden zusammen mit den zugehörigen zweiseitigen 95 %-KIs berechnet. Die Berechnung der Konfidenzintervalle basieren auf der Brookmeyer-Crowley-Log(-Log)-Transformationsmethode. Die Häufigkeit kategorischer Ereignisse der Patientinnen und Patienten (Rezidiv, Tod, Zensierung) wird in absoluten Zahlen und Prozentsätzen (n/N %) angegeben. Die im Rahmen der Nutzenbewertung dargestellte Ereigniszeitanalyse entspricht der im SAP bzw. Protokoll präspezifizierten Analyse.</p> <p><u>Zensierung</u></p> <p>Patientinnen und Patienten ohne Ereignis werden zum letzten Bewertungsdatum zensiert.</p> <p><u>Analysepopulation</u></p> <p>Die Analysepopulation (FAS-Population) umfasst alle eingeschlossenen Teilnehmenden, die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten haben.</p> <p><u>Datenschnitt</u></p> <p>Der Datenschnitt in der ITCC-059-Studie erfolgte für Stratum 1A am 30.09.2022 und für die Phase-2-Kohorte am 07.10.2022.</p> |
| INO-Ped-ALL-1                                                                                                                                                                                                                     | In der Studie wurden keine Daten zur DOR erhoben.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <p>Quelle: (45, 95)</p> <p>CR: Komplette Remission; CRi: Komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Regeneration; CRp: Komplette Remission mit unvollständiger Thrombozyten Erholung; DOR: Dauer des Ansprechens</p> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |

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

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

Tabelle 4-63: Bewertung des Verzerrungspotenzials der DOR in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie                                                                                                                                                                                                                                  | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| ITCC-059                                                                                                                                                                                                                                | „a“                                   | Nein                        | Ja                                  | Ja                                    | Ja                      | „a“                           |
| INO-Ped-ALL-1                                                                                                                                                                                                                           | „b“                                   | „b“                         | „b“                                 | „b“                                   | „b“                     | „b“                           |
| a: Für nicht-randomisierte Studien ist gemäß den Vorgaben in Anhang 4-F keine abschließende Einstufung des Verzerrungspotenzials vorzunehmen.<br>b: In der Studie wurden keine Daten zur DOR erhoben.<br>ITT: <i>Intention to Treat</i> |                                       |                             |                                     |                                       |                         |                               |

Da es sich bei den Studien ITCC-059 und INO-Ped-ALL-1 um einarmige Studien handelt, wurde entsprechend den Vorgaben in der Modulvorlage keine abschließende Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene vorgenommen.

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

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



Tabelle 4-64: Ergebnisse der DOR aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Inotuzumab ozogamicin                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Studie<br>ITCC-059 <sup>a</sup><br>FAS-Population <sup>b</sup> |                               |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|-------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Stratum 1A<br>N = 13                                           | Phase-2-Kohorte<br>N = 28     |
| <b>DOR</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                |                               |
| Dauer des Ansprechens (Monate) der Patientinnen und Patienten, Median [95 %-KI] <sup>c</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 13,9<br>[3,9; Nicht schätzbar]                                 | 7,6<br>[3,3; Nicht schätzbar] |
| Patientinnen und Patienten mit CR/CRi/CRp, n/N (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 11/13 (84,6)                                                   | 22/28 (78,6)                  |
| Patientinnen und Patienten mit einem Ereignis, n/N (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 6/11 (54,5)                                                    | 14/22 (63,6)                  |
| Patientinnen und Patienten mit dem Ereignis Rezidiv, n/N (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 6/11 (54,5)                                                    | 8/22 (36,4)                   |
| Patientinnen und Patienten mit dem Ereignis Tod, n/N (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 0/11 (0,0)                                                     | 6/22 (27,3)                   |
| Zensierte Patientinnen und Patienten, n/N (%) <sup>d</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 5/11 (45,5)                                                    | 8/22 (36,4)                   |
| Zensierte Patientinnen und Patienten ohne Ereignis, n/N (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 4/11 (36,4)                                                    | 6/22 (27,3)                   |
| Zensierte Patientinnen und Patienten Lost to follow-up, n/N (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 1/11 (9,1)                                                     | 2/22 (9,1)                    |
| <p>Quelle: (45)</p> <p>Datenschnitt ITCC-059: Stratum 1A: 30.09.2022; Phase-2-Kohorte: 07.10.2022</p> <p>In der Studie INO-Ped-ALL-1 wurden keine Daten zur DOR erhoben.</p> <p>a: Die zur Nutzenbewertung in Abschnitt 4.3.2.3.3 dargestellten Ergebnisse beziehen sich auf die Studienpopulation gemäß Zulassung. Diese umfasst Patientinnen und Patienten aus Stratum 1A und der Phase-2-Kohorte, die mit Inotuzumab ozogamicin in einer Dosis von 1,8 mg/m<sup>2</sup> KOF entsprechend den Angaben in der Fachinformation behandelt wurden.</p> <p>b: Die FAS-Population umfasst alle eingeschlossenen Teilnehmenden, die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhielten. Für die Erhebung des Endpunktes DOR werden nur die Patientinnen und Patienten berücksichtigt, bei denen nach der Therapie mit Inotuzumab ozogamicin ein klar definierter Remissionsstatus (CR/CRi/CRp-Status) festgestellt wurde.</p> <p>c: KI bestimmt nach der Brookmeyer-Crowley-Log(-Log)-Transformationsmethode.</p> <p>d: Teilnehmer ohne Ereignis werden zum letzten Bewertungsdatum zensiert.</p> <p>DOR: Dauer des Ansprechens; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl eingeschlossener Patientinnen und Patienten in der Analyse</p> |                                                                |                               |

ITCC-059-Studie

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts erreichten in der FAS-Population von Stratum 1A 11 Kinder und Jugendliche ein CR, CRi oder CRp (Tabelle 4-64 und Abbildung 4-7). Bei 6 Teilnehmenden (54,6%) mit einem Ansprechen wurde ein Ereignis dokumentiert. Bei diesen Patientinnen und Patienten trat ein Rezidiv der Erkrankung auf, während kein Todesfall gemeldet wurde. Unter den 5 zensierten Patientinnen und Patienten (45,5 %) hatten 4 (36,4 %) keine dokumentierten Ereignisse (Rezidiv oder Tod). 1 Teilnehmender (9,1 %) war *Lost to follow-up*. Die mediane DOR betrug in diesem Stratum 13,9 Monate [95 %-KI: 3,9; Nicht schätzbar].

In der FAS-Population der Phase-2-Kohorte erreichten 22 Kinder und Jugendliche ein CR, CRi oder CRp (Tabelle 4-64 und Abbildung 4-8). Bei 14 Teilnehmenden (63,6 %) mit einem Ansprechen wurde ein Ereignis dokumentiert. Bei diesen Patientinnen und Patienten traten 8 Rückfälle der Erkrankung (36,4 %) auf, während bei 6 Teilnehmenden (27,3 %) ein Todesfall gemeldet wurde. Unter den 8 zensierten Patientinnen und Patienten (36,4 %) hatten 6 (27,3 %) keine dokumentierten Ereignisse (Rezidiv oder Tod). 2 Teilnehmende (9,1 %) gingen für die Nachverfolgung verloren. Die mediane DOR betrug in der Phase-2-Kohorte 7,6 Monate [95 %-KI: 3,3; Nicht schätzbar].

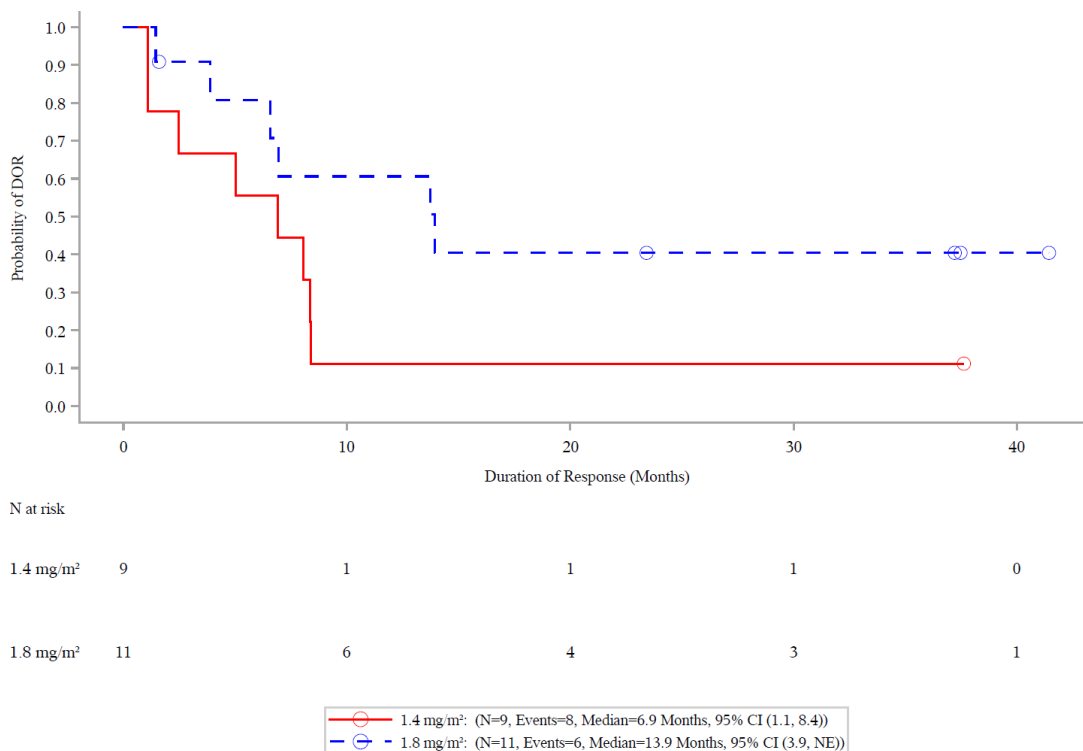


Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurve DOR aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie ITCC-059, Stratum 1A (Dosisstufe 1: 1,4 mg/m<sup>2</sup> KOF und Dosisstufe 2: 1,8 mg/m<sup>2</sup> KOF [bewertungsrelevant]), Datenschnitt: 30.09.2022

CI: Konfidenzintervall; DOR: Dauer des Ansprechens; m<sup>2</sup>: Quadratmeter; mg: Milligramm; N: Anzahl eingeschlossener Patientinnen und Patienten in der Analyse; NE: Nicht auswertbar

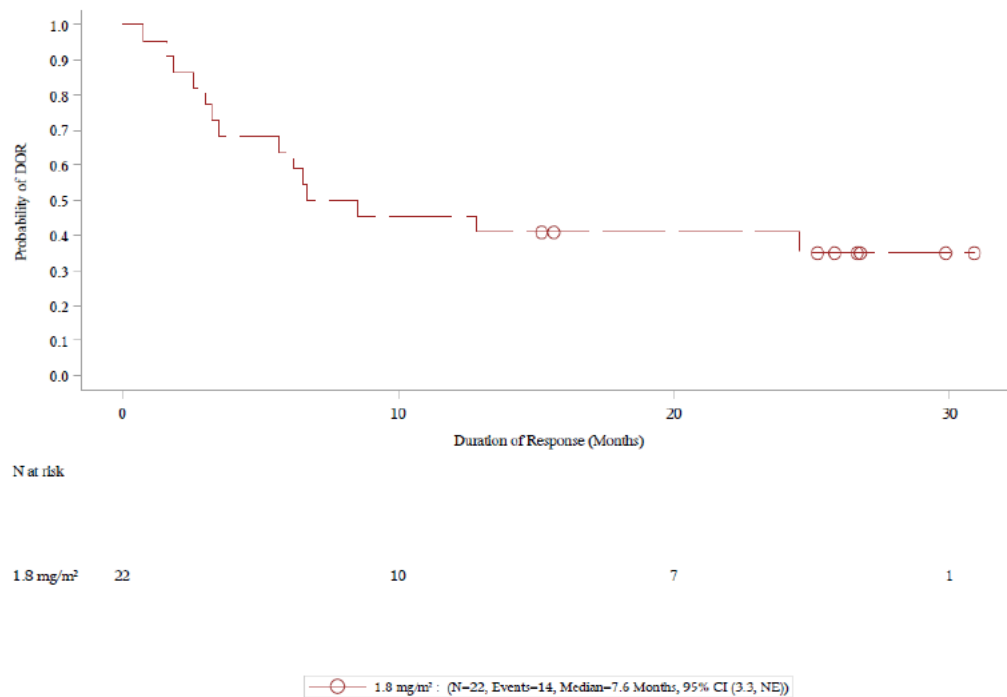


Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurve DOR aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie ITCC-059, Phase-2-Kohorte, Datenschnitt: 07.10.2022

CI: Konfidenzintervall; DOR: Dauer des Ansprechens; m2: Quadratmeter; mg: Milligramm; N: Anzahl eingeschlossener Patientinnen und Patienten in der Analyse; NE: Nicht auswertbar

**4.3.2.3.3.1.2.6 Direkte HSZT-Rate – weitere Untersuchungen**

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

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

Tabelle 4-65: Operationalisierung der „Direkten HSZT-Rate“ – weitere Untersuchungen

| Studie        | Operationalisierung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|---------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ITCC-059      | <p><u>Definition</u></p> <p>Die "Direkte HSZT-Rate" umfasst Patientinnen und Patienten mit Remission (CR/CRi/CRp), die nach Inotuzumab ozogamicin eine HSZT erhielten.</p> <p><u>Operationalisierung</u></p> <p>Der Endpunkt „Direkte HSZT-Rate“ umfasst den Anteil der Patientinnen und Patienten, die nach der Behandlung mit Inotuzumab ozogamicin eine anschließende konsolidierende HSZT erhalten konnten, bevor eine Post-Induktionstherapie erfolgte. Für die Erhebung des Endpunktes werden nur die Patientinnen und Patienten berücksichtigt, bei denen nach der Konsolidierungstherapie mit Inotuzumab ozogamicin ein klar definierter Remissionsstatus (CR/CRi/CRp-Status) festgestellt wurde. Patientinnen und Patienten, die diese Remissionskriterien erfüllten, konnten einer anschließenden HSZT zugeführt und in die Berechnung des Endpunkts aufgenommen werden. Die Häufigkeit des kategorischen Ereignisses HSZT wird für die Patientinnen und Patienten in absoluten Zahlen und Prozentsätzen (n/N %) angegeben.</p> <p><u>Analysepopulation</u></p> <p>Die Analysepopulation (FAS-Population) umfasst alle eingeschlossenen Teilnehmenden, die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten haben.</p> <p><u>Datenschnitt</u></p> <p>Der Datenschnitt in der ITCC-059-Studie erfolgte für Stratum 1A am 30.09.2022 und für die Phase-2-Kohorte am 07.10.2022.</p> |
| INO-Ped-ALL-1 | <p><u>Definition</u></p> <p>Die „Direkte HSZT-Rate“ umfasst Patientinnen und Patienten, die nach der Behandlung mit Inotuzumab ozogamicin eine anschließende konsolidierende HSZT erhielten.</p> <p><u>Operationalisierung</u></p> <p>Der Endpunkt „Direkte HSZT-Rate“ umfasst den Anteil der Patientinnen und Patienten, die nach der Behandlung mit Inotuzumab ozogamicin eine anschließende konsolidierende HSZT erhalten konnten. Die Häufigkeit des kategorischen Ereignisses HSZT wird für die Patientinnen und Patienten in absoluten Zahlen und Prozentsätzen (n/N %) angegeben.</p> <p><u>Analysepopulation</u></p> <p>Die Analysepopulation umfasst Patientinnen und Patienten der Per-Protokoll Gruppe, die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten haben, keine wesentlichen Protokollverletzungen aufweisen (u. a. Nichterfüllung zentraler Einschlusskriterien, lebensbedrohliche Dosierungsfehler) und bei denen eine angemessene Beurteilung der Grunderkrankung zu Studienbeginn durchgeführt wurde.</p> <p><u>Datenschnitt</u></p> <p>Der Datenschnitt für die INO-Ped-ALL-1-Studie erfolgte am 08.02.2021.</p>                                                                                                                                                                                                                                                  |

| Studie                                                                                                                                                                                                                 | Operationalisierung |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|
| Quelle: (45, 46, 95)                                                                                                                                                                                                   |                     |
| CR: Komplette Remission; CRi: Komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Regeneration; CRp: Komplette Remission mit unvollständiger Thrombozyten Erholung; HSZT: Hämatopoetische Stammzelltransplantation |                     |

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

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

Tabelle 4-66: Bewertung des Verzerrungspotenzials der “Direkten HSZT-Rate“ in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie                                                                                                                                                                          | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| ITCC-059                                                                                                                                                                        | – <sup>a</sup>                        | Nein                        | Ja                                  | Ja                                    | Ja                      | – <sup>a</sup>                |
| INO-Ped-ALL-1                                                                                                                                                                   | – <sup>a</sup>                        | Nein                        | Ja                                  | Ja                                    | Ja                      | – <sup>a</sup>                |
| a: Für nicht-randomisierte Studien ist gemäß den Vorgaben in Anhang 4-F keine abschließende Einstufung des Verzerrungspotenzials vorzunehmen.<br>ITT: <i>Intention to Treat</i> |                                       |                             |                                     |                                       |                         |                               |

Da es sich bei den Studien ITCC-059 und INO-Ped-ALL-1 um einarmige Studien handelt, wurde entsprechend den Vorgaben in der Modulvorlage keine abschließende Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene vorgenommen.

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

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

Tabelle 4-67: Ergebnisse der „Direkten HSZT-Rate“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Inotuzumab ozogamicin                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Studie<br>ITCC-059 <sup>a</sup><br>FAS-Population <sup>b</sup> |                           | Studie<br>INO-Ped-ALL-1<br>Per-Protokoll Gruppe <sup>c</sup> |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|---------------------------|--------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Stratum 1A<br>N = 13                                           | Phase-2-Kohorte<br>N = 28 | Gesamtpopulation<br>N = 6                                    |
| <b>Direkte HSZT-Rate</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                |                           |                                                              |
| Patientinnen und Patienten die nach der Studienbehandlung eine HSZT erhielten, n/N (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 5/13 (38,5)                                                    | 18/28 (64,3)              | 3/6 (50,0)                                                   |
| <p>Quelle: (45)</p> <p>Datenschnitt ITCC-059: Stratum 1A: 30.09.2022; Phase-2-Kohorte: 07.10.2022</p> <p>In der Studie INO-Ped-ALL-1 wurden keine Daten zur „Direkten HSZT-Rate“ erhoben.</p> <p>a: Die zur Nutzenbewertung in Abschnitt 4.3.2.3.3 dargestellten Ergebnisse beziehen sich auf die Studienpopulation gemäß Zulassung. Diese umfasst Patientinnen und Patienten aus Stratum 1A und der Phase-2-Kohorte, die mit Inotuzumab ozogamicin in einer Dosis von 1,8 mg/m<sup>2</sup> KOF entsprechend den Angaben in der Fachinformation behandelt wurden.</p> <p>b: Die FAS-Population umfasst alle eingeschlossenen Teilnehmenden, die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhielten. Für die Erhebung des Endpunktes werden nur die Patientinnen und Patienten berücksichtigt, bei denen nach der Therapie mit Inotuzumab ozogamicin ein klar definierter Remissionsstatus (CR/CRi/CRp-Status) festgestellt wurde. Patientinnen und Patienten, die diese Remissionskriterien erfüllten, konnten einer anschließenden HSZT zugeführt und in die Berechnung des Endpunkts aufgenommen werden.</p> <p>c: Die Per-Protokoll Gruppe umfasst Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Dosis erhalten, keine wesentlichen Protokollverletzungen aufweisen und eine ausreichende Ausgangsbewertung der Erkrankung haben. Für die Erhebung des Endpunktes werden Patientinnen und Patienten berücksichtigt, die nach dem Start der Studienbehandlung eine HSZT erhielten.</p> <p>HSZT: Hämatopoetische Stammzelltransplantation; n: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl eingeschlossener Patientinnen und Patienten in der Analyse</p> |                                                                |                           |                                                              |

ITCC-059-Studie

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts erhielten 5 Kinder und Jugendliche (38,5 %) in der FAS-Population von Stratum 1A eine HSZT, nachdem nach der Therapie mit Inotuzumab ozogamicin ein klar definierter Remissionsstatus (CR/CRi/CRp-Status) festgestellt wurde (Tabelle 4-67).

In der FAS-Population der Phase-2-Kohorte erhielten 18 Kinder und Jugendliche (64,3 %) eine HSZT, nachdem nach der Therapie mit Inotuzumab ozogamicin ein klar definierter Remissionsstatus (CR/CRi/CRp-Status) festgestellt wurde (Tabelle 4-67).

INO-Ped-ALL-1

In der Per-Protokoll Gruppe der INO-Ped-ALL-1-Studie erhielten 3 Kinder und Jugendliche (50 %) nach der Studienbehandlung mit Inotuzumab ozogamicin eine HSZT.

**4.3.2.3.1.2.7 Ereignisfreies Überleben (EFS) – weitere Untersuchungen**

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

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

Tabelle 4-68: Operationalisierung des EFS – weitere Untersuchungen

| Studie                                                                                                                                                                                                                                                       | Operationalisierung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ITCC-059                                                                                                                                                                                                                                                     | <p><u>Definition</u></p> <p>Zeitraum zwischen dem Beginn der Studienbehandlung und dem Auftreten eines ersten Ereignisses.</p> <p><u>Operationalisierung</u></p> <p>Das EFS ist definiert als der Zeitraum zwischen dem Beginn der Studienbehandlung und dem Auftreten eines ersten Ereignisses. Zu diesen Ereignissen zählen das Nicht-Erreichen einer CR/CRi/CRp, wobei dies als Ereignis am Tag 0 gewertet wird. Weitere Ereignisse umfassen ein Rezidiv, den Tod aus jeglicher Ursache oder das Auftreten eines zweiten Malignoms. Angegeben wird der Kaplan-Meier-Schätzer für das EFS. Medianwerte und Quartile werden zusammen mit den zugehörigen zweiseitigen 95 %-KI nach der Brookmeyer-Crowley-Log(-Log)-Transformationsmethode berechnet. Die Wahrscheinlichkeit nach 6, 12, 18 und 24 Monaten Ereignisfrei zu sein wird zusammen mit dem zugehörigen zweiseitigen 95 %-KI, basierend auf der Greenwood-Formel unter Verwendung einer Log(-Log)-Transformation, berechnet.</p> <p><u>Zensierung</u></p> <p>Patientinnen und Patienten ohne Ereignis werden zum letzten Bewertungsdatum zensiert. Sollte nach der Behandlung keine Krankheitsbewertung erfolgen, wird die Zensierung auf das Datum der ersten Dosis festgelegt.</p> <p><u>Analysepopulation</u></p> <p>Die Analysepopulation (FAS-Population) umfasst alle eingeschlossenen Teilnehmenden, die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten haben.</p> <p><u>Datenschnitt</u></p> <p>Der Datenschnitt in der ITCC-059-Studie erfolgte für Stratum 1A am 30.09.2022 und für die Phase-2-Kohorte am 07.10.2022.</p> |
| INO-Ped-ALL-1                                                                                                                                                                                                                                                | In der Studie wurden keine Daten zum EFS erhoben.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <p>Quelle: (45, 95)</p> <p>CR: Komplette Remission; CRi: Komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Regeneration; CRp: Komplette Remission mit unvollständiger Thrombozyten Erholung; EFS: Ereignisfreies Überleben; KI: Konfidenzintervall</p> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |

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

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

Tabelle 4-69: Bewertung des Verzerrungspotenzials des EFS in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie                                                                                                                                                                                                                                  | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| ITCC-059                                                                                                                                                                                                                                | _ <sup>a</sup>                        | Nein                        | Ja                                  | Ja                                    | Ja                      | _ <sup>a</sup>                |
| INO-Ped-ALL-1                                                                                                                                                                                                                           | _ <sup>b</sup>                        | _ <sup>b</sup>              | _ <sup>b</sup>                      | _ <sup>b</sup>                        | _ <sup>b</sup>          | _ <sup>b</sup>                |
| a: Für nicht-randomisierte Studien ist gemäß den Vorgaben in Anhang 4-F keine abschließende Einstufung des Verzerrungspotenzials vorzunehmen.<br>b: In der Studie wurden keine Daten zur EFS erhoben.<br>ITT: <i>Intention to Treat</i> |                                       |                             |                                     |                                       |                         |                               |

Da es sich bei den Studien ITCC-059 und INO-Ped-ALL-1 um einarmige Studien handelt, wurde entsprechend den Vorgaben in der Modulvorlage keine abschließende Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene vorgenommen.

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

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



Tabelle 4-70: Ergebnisse der EFS aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Inotuzumab ozogamicin                                                                                        | Studie<br>ITCC-059 <sup>a</sup><br>FAS-Population <sup>b</sup> |                           |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|---------------------------|
|                                                                                                              | Stratum 1A<br>N = 13                                           | Phase-2-Kohorte<br>N = 28 |
| <b>EFS</b>                                                                                                   |                                                                |                           |
| Ereignisfreies Überleben (Monate) der Patientinnen und Patienten, Median [95 %-KI] <sup>c</sup>              | 14,2<br>[2,1; Nicht schätzbar]                                 | 6,7<br>[2,6; 13,5]        |
| Patientinnen und Patienten mit einem Ereignis, n/N (%)                                                       | 8/13 (61,5)                                                    | 20/28 (71,4)              |
| Patientinnen und Patienten mit dem Ereignis Induktionsversagen, n/N (%)                                      | 1/13 (7,7)                                                     | 6/28 (21,4)               |
| Patientinnen und Patienten mit dem Ereignis Rezidiv, n/N (%)                                                 | 6/13 (46,2)                                                    | 8/28 (28,6)               |
| Patientinnen und Patienten mit dem Ereignis Tod, n/N (%)                                                     | 1/13 (7,7)                                                     | 6/28 (21,4)               |
| Zensierte Patientinnen und Patienten, n/N (%) <sup>d</sup>                                                   | 5/13 (38,5)                                                    | 8/28 (28,6)               |
| Zensierte Patientinnen und Patienten ohne Ereignis, n/N (%)                                                  | 4/13 (30,8)                                                    | 6/28 (21,4)               |
| Zensierte Patientinnen und Patienten Verlust der Nachverfolgung, n/N (%)                                     | 1/13 (7,7)                                                     | 2/28 (7,1)                |
| Wahrscheinlichkeit der Patientinnen und Patienten Ereignisfrei zu sein (6 Monate), % [95 %-KI] <sup>e</sup>  | 68,4<br>[35,9; 86,8]                                           | 53,6<br>[33,8; 69,8]      |
| Wahrscheinlichkeit der Patientinnen und Patienten Ereignisfrei zu sein (12 Monate), % [95 %-KI] <sup>e</sup> | 51,3<br>[21,9; 74,6]                                           | 35,7<br>[18,9; 53,0]      |
| Wahrscheinlichkeit der Patientinnen und Patienten Ereignisfrei zu sein (18 Monate), % [95 %-KI] <sup>e</sup> | 34,2<br>[10,7; 59,8]                                           | 32,1<br>[16,1; 49,3]      |
| Wahrscheinlichkeit der Patientinnen und Patienten Ereignisfrei zu sein (24 Monate), % [95 %-KI] <sup>e</sup> | 34,2<br>[10,7; 59,8]                                           | 32,1<br>[16,1; 49,3]      |

| Inotuzumab ozogamicin                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Studie<br>ITCC-059 <sup>a</sup><br>FAS-Population <sup>b</sup> |                           |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|---------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Stratum 1A<br>N = 13                                           | Phase-2-Kohorte<br>N = 28 |
| <b>EFS</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                |                           |
| <p>Quelle: (45)</p> <p>Datenschnitt ITCC-059: Stratum 1A: 30.09.2022; Phase-2-Kohorte: 07.10.2022</p> <p>In der Studie INO-Ped-ALL-1 wurden keine Daten zum EFS erhoben.</p> <p>a: Die zur Nutzenbewertung in Abschnitt 4.3.2.3.3 dargestellten Ergebnisse beziehen sich auf die Studienpopulation gemäß Zulassung. Diese umfasst Patientinnen und Patienten aus Stratum 1A und der Phase-2-Kohorte, die mit Inotuzumab ozogamicin in einer Dosis von 1,8 mg/m<sup>2</sup> KOF entsprechend den Angaben in der Fachinformation behandelt wurden.</p> <p>b: Die FAS-Population umfasst alle eingeschlossenen Teilnehmenden, die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhielten.</p> <p>c: KI bestimmt nach der Brookmeyer-Crowley-Log(-Log)-Transformationsmethode.</p> <p>d: Teilnehmer ohne Ereignis werden zum letzten Bewertungsdatum zensiert.</p> <p>e: KI bestimmt nach der Greenwoods Formel unter Verwendung einer Log(-Log)-Transformation</p> <p>EFS: Ereignisfreies Überleben; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl eingeschlossener Patientinnen und Patienten in der Analyse</p> |                                                                |                           |

### ITCC-059-Studie

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts erreichten in der FAS-Population von Stratum 1A 8 Kinder und Jugendliche (61,5 %) kein CR/CRi/CRp oder es kam zu einem Rezidiv, dem Tod oder dem Auftreten eines zweiten Malignoms (Tabelle 4-70 und Abbildung 4-9). Bei den dokumentierten Ereignissen handelte es sich bei den Teilnehmenden von Stratum 1A um 1 Induktionsversagen (7,7 %), 6 Rückfälle der Erkrankung (46,2 %) und 1 Todesfall (7,7 %). Unter den 5 zensierten Patientinnen und Patienten (38,5 %) hatten 4 (30,8 %) keine dokumentierten Ereignisse (Induktionsversagen, Rezidiv, Tod), und 1 Teilnehmender (7,7 %) war *Lost to follow-up*. Das mediane EFS betrug in diesem Stratum 14,2 Monate [95 %-KI: 2,1; Nicht schätzbar]. Die Wahrscheinlichkeit, nach 6, 12, 18 und 24 Monaten ereignisfrei zu sein, betrug 68,4 % [95 %-KI: 35,9; 86,8], 51,3 % [95 %-KI: 21,9; 74,6], 34,2 % [95 %-KI: 10,7; 59,8] und 34,2 % [95 %-KI: 10,7; 59,8].

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts erreichten in der FAS-Population der Phase-2-Kohorte 20 Kinder und Jugendliche (71,4 %) kein CR/CRi/CRp oder es kam zu einem Rezidiv, dem Tod oder dem Auftreten eines zweiten Malignoms (Tabelle 4-70 und Abbildung 4-10). Bei den dokumentierten Ereignissen handelte es sich bei den Teilnehmenden der Phase-2-Kohorte um 6 Induktionsversagen (21,4 %), 8 Rückfälle der Erkrankung (28,6 %) und 6 Todesfälle (21,4 %). Unter den 8 zensierten Patientinnen und Patienten (28,6 %) hatten 6 (21,4 %) keine dokumentierten Ereignisse (Induktionsversagen, Rezidiv, Tod), und 2 Teilnehmende (7,1 %) waren *Lost to follow-up*. Die mediane EFS betrug in der Phase-2-Kohorte 6,7 Monate [95 %-KI: 2,6; 13,5]. Die Wahrscheinlichkeit, nach 6, 12, 18 und 24 Monaten ereignisfrei zu sein, betrug 53,6 % [95 %-KI: 33,8; 69,8], 35,7 % [95 %-KI: 18,9; 53,0], 32,1 % [95 %-KI: 16,1; 49,3] und 32,1 % [95 %-KI: 16,1; 49,3].

In der FAS-Population der Phase-2-Kohorte trat bei 20 Kinder und Jugendlichen (71,4 %) eines der genannten Ereignisse ein (Tabelle 4-70). Die mediane EFS betrug in der Phase-2-Kohorte 6,7 Monate [95 %-KI: 2,6; 13,5].

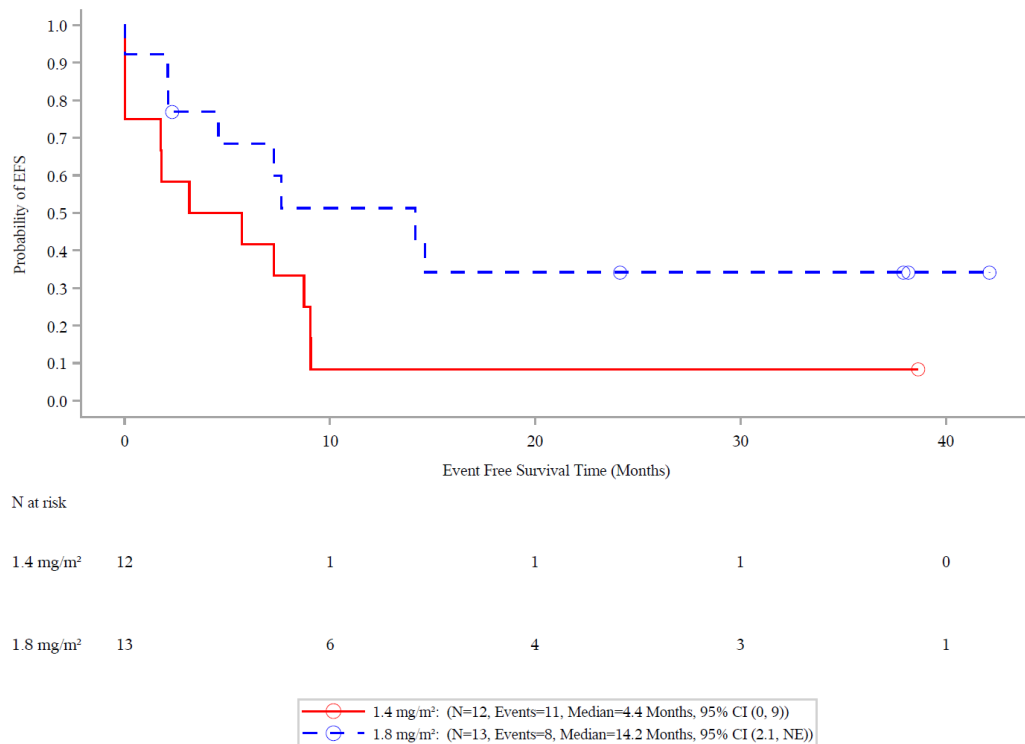


Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurve EFS aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie ITCC-059, Stratum 1A (Dosisstufe 1: 1,4 mg/m<sup>2</sup> KOF und Dosisstufe 2: 1,8 mg/m<sup>2</sup> KOF [bewertungsrelevant]), Datenschnitt: 30.09.2022

CI: Konfidenzintervall; EFS: Ereignisfreies Überleben; m<sup>2</sup>: Quadratmeter; mg: Milligramm; N: Anzahl eingeschlossener Patientinnen und Patienten in der Analyse; NE: Nicht auswertbar

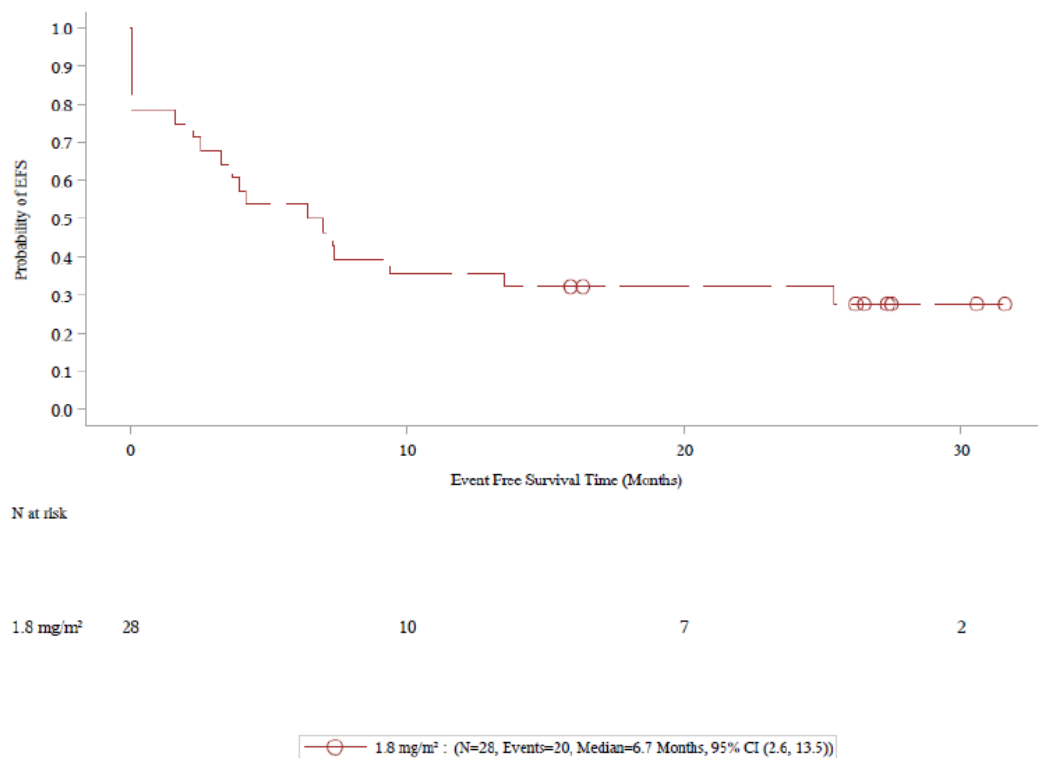


Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurve EFS aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie ITCC-059, Phase-2-Kohorte, Datenschnitt: 07.10.2022

CI: Konfidenzintervall; EFS: Ereignisfreies Überleben; m<sup>2</sup>: Quadratmeter; mg: Milligramm; N: Anzahl eingeschlossener Patientinnen und Patienten in der Analyse; NE: Nicht auswertbar

#### 4.3.2.3.3.1.2.8 Kumulative Inzidenz von Nichtansprechen oder Rezidiv– weitere Untersuchungen

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

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

Tabelle 4-71: Operationalisierung der CIR – weitere Untersuchungen

| Studie                                                                                                           | Operationalisierung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ITCC-059                                                                                                         | <p><u>Definition</u></p> <p>Wahrscheinlichkeit für ein Nicht-Ansprechen oder einem Rezidiv einer Patientin oder eines Patienten, unter Berücksichtigung der Zeit bis zum Rezidiv und konkurrierender Ereignisse.</p> <p><u>Operationalisierung</u></p> <p>Die CIR ist definiert als die kumulative Wahrscheinlichkeit für das Nicht-Ansprechen oder einem Rezidiv einer Patientin oder eines Patienten. Dabei wird die Zeit zwischen dem Studienbeginn und dem Rezidiv berücksichtigt, wobei konkurrierende Ereignisse einbezogen werden. Patientinnen und Patienten, die auf die Behandlung nicht ansprechen (Non-Responder) werden als Ereignis am Tag 0 betrachtet. Der Tod ohne Rezidiv gilt als konkurrierendes Ereignis. Die kumulative Inzidenz sowie deren Standardfehler werden mithilfe von Grays Methode geschätzt. Die Raten für die Wahrscheinlichkeit des Nicht-Ansprechens oder eines Rezidivs werden mit dem zugehörigen zweiseitigen 95 %-KI, basierend auf der Delta-Methode unter Verwendung einer Log(-Log)-Transformation berechnet und angegeben.</p> <p><u>Zensurierung</u></p> <p>Patientinnen und Patienten ohne Ereignis oder konkurrierendes Ereignis werden zum letzten Bewertungsdatum zensiert.</p> <p><u>Analysepopulation</u></p> <p>Die Analysepopulation (FAS-Population) umfasst alle eingeschlossenen Teilnehmenden, die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten haben.</p> <p><u>Datenschnitt</u></p> <p>Der Datenschnitt in der ITCC-059-Studie erfolgte für Stratum 1A am 30.09.2022 und für die Phase-2-Kohorte am 07.10.2022.</p> |
| INO-Ped-ALL-1                                                                                                    | In der Studie wurden keine Daten zur CIR erhoben.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <p>Quelle: (45, 95)</p> <p>CIR: Kumulative Inzidenz von Nichtansprechen oder Rezidiv; KI: Konfidenzintervall</p> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |

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

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

Tabelle 4-72: Bewertung des Verzerrungspotenzials der CIR in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie                                                                                                                                                                                                                                  | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| ITCC-059                                                                                                                                                                                                                                | – <sup>a</sup>                        | Nein                        | Ja                                  | Ja                                    | Ja                      | – <sup>a</sup>                |
| INO-Ped-ALL-1                                                                                                                                                                                                                           | – <sup>b</sup>                        | – <sup>b</sup>              | – <sup>b</sup>                      | – <sup>b</sup>                        | – <sup>b</sup>          | – <sup>b</sup>                |
| a: Für nicht-randomisierte Studien ist gemäß den Vorgaben in Anhang 4-F keine abschließende Einstufung des Verzerrungspotenzials vorzunehmen.<br>b: In der Studie wurden keine Daten zur CIR erhoben.<br>ITT: <i>Intention to Treat</i> |                                       |                             |                                     |                                       |                         |                               |

Da es sich bei den Studien ITCC-059 und INO-Ped-ALL-1 um einarmige Studien handelt, wurde entsprechend den Vorgaben in der Modulvorlage keine abschließende Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene vorgenommen.

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

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

Tabelle 4-73: Ergebnisse der CIR aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Inotuzumab ozogamicin                                                                     | Studie<br>ITCC-059 <sup>a</sup><br>FAS-Population <sup>b</sup> |                           |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|---------------------------|
|                                                                                           | Stratum 1A<br>N = 13                                           | Phase-2-Kohorte<br>N = 28 |
| <b>CIR</b>                                                                                |                                                                |                           |
| Patientinnen und Patienten mit Nicht-Ansprechen oder einem Rezidiv <sup>c</sup> , n/N (%) | 8/13 (61,5)                                                    | 14/28 (50,0)              |
| Patientinnen und Patienten mit einem konkurrierenden Ereignis <sup>c</sup> , n/N (%)      | 0/13 (0,0)                                                     | 6/28 (21,4)               |
| Zensierte Patientinnen und Patienten <sup>d</sup> , n/N (%)                               | 5/13 (38,5)                                                    | 8/28 (28,6)               |

| Inotuzumab ozogamicin                                                             | Studie<br>ITCC-059 <sup>a</sup><br>FAS-Population <sup>b</sup> |                           |
|-----------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|---------------------------|
|                                                                                   | Stratum 1A<br>N = 13                                           | Phase-2-Kohorte<br>N = 28 |
| <b>CIR</b>                                                                        |                                                                |                           |
| CIR von Patientinnen und Patienten am Ende von Monat 1, % [95 %-KI] <sup>c</sup>  | 15,38<br>[2,23; 39,8]                                          | 21,43<br>[8,53; 38,14]    |
| CIR von Patientinnen und Patienten am Ende von Monat 2, % [95 %-KI] <sup>c</sup>  | 15,38<br>[2,23; 39,8]                                          | 25<br>[10,84; 42,11]      |
| CIR von Patientinnen und Patienten am Ende von Monat 3, % [95 %-KI] <sup>c</sup>  | 23,08<br>[5,12; 48,51]                                         | 25<br>[10,84; 42,11]      |
| CIR von Patientinnen und Patienten am Ende von Tag 100, % [95 %-KI] <sup>c</sup>  | 23,08<br>[5,12; 48,51]                                         | 25<br>[10,84; 42,11]      |
| CIR von Patientinnen und Patienten am Ende von Monat 4, % [95 %-KI] <sup>c</sup>  | 23,08<br>[5,12; 48,51]                                         | 32,14<br>[15,84; 49,7]    |
| CIR von Patientinnen und Patienten am Ende von Monat 5, % [95 %-KI] <sup>c</sup>  | 31,62<br>[8,88; 57,84]                                         | 32,14<br>[15,84; 49,7]    |
| CIR von Patientinnen und Patienten am Ende von Monat 6, % [95 %-KI] <sup>c</sup>  | 31,62<br>[8,88; 57,84]                                         | 32,14<br>[15,84; 49,7]    |
| CIR von Patientinnen und Patienten am Ende von Monat 7, % [95 %-KI] <sup>c</sup>  | 31,62<br>[8,88; 57,84]                                         | 35,71<br>[18,49; 53,36]   |
| CIR von Patientinnen und Patienten am Ende von Monat 8, % [95 %-KI] <sup>c</sup>  | 48,72<br>[18,41; 73,67]                                        | 42,86<br>[24,07; 60,41]   |
| CIR von Patientinnen und Patienten am Ende von Monat 9, % [95 %-KI] <sup>c</sup>  | 48,72<br>[18,41; 73,67]                                        | 42,86<br>[24,07; 60,41]   |
| CIR von Patientinnen und Patienten am Ende von Monat 10, % [95 %-KI] <sup>c</sup> | 48,72<br>[18,41; 73,67]                                        | 42,86<br>[24,07; 60,41]   |
| CIR von Patientinnen und Patienten am Ende von Monat 11, % [95 %-KI] <sup>c</sup> | 48,72<br>[18,41; 73,67]                                        | 42,86<br>[24,07; 60,41]   |
| CIR von Patientinnen und Patienten am Ende von Monat 12, % [95 %-KI] <sup>c</sup> | 48,72<br>[18,41; 73,67]                                        | 42,86<br>[24,07; 60,41]   |

| Inotuzumab ozogamicin                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Studie<br>ITCC-059 <sup>a</sup><br>FAS-Population <sup>b</sup> |                           |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|---------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Stratum 1A<br>N = 13                                           | Phase-2-Kohorte<br>N = 28 |
| <b>CIR</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                |                           |
| <p>Quelle: (45)</p> <p>Datenschnitt ITCC-059: Stratum 1A: 30.09.2022; Phase-2-Kohorte: 07.10.2022</p> <p>In der Studie INO-Ped-ALL-1 wurden keine Daten zur CIR erhoben.</p> <p>a: Die zur Nutzenbewertung in Abschnitt 4.3.2.3.3 dargestellten Ergebnisse beziehen sich auf die Studienpopulation gemäß Zulassung. Diese umfasst Patientinnen und Patienten aus Stratum 1A und der Phase-2-Kohorte, die mit Inotuzumab ozogamicin in einer Dosis von 1,8 mg/m<sup>2</sup> KOF entsprechend den Angaben in der Fachinformation behandelt wurden.</p> <p>b: Die FAS-Population umfasst alle eingeschlossenen Teilnehmenden, die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhielten.</p> <p>c: Konkurrierende Ereignisse wurden berücksichtigt (definiert als Nicht-Rezidiv Mortalität).</p> <p>d: Patientinnen und Patienten ohne Ereignis oder konkurrierendes Ereignis werden zum letzten Bewertungsdatum zensiert.</p> <p>e: KI bestimmt basierend auf der Delta-Methode unter Verwendung einer Log(-Log)-Transformation.</p> <p>CIR: Kumulative Inzidenz von Nichtansprechen oder Rezidiv; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl eingeschlossener Patientinnen und Patienten in der Analyse</p> |                                                                |                           |

### ITCC-059-Studie

In Stratum 1A der FAS-Population betrug die kumulative Wahrscheinlichkeit dafür, nach 12 Monaten nicht anzusprechen oder einem Rezidiv zu erleiden 48,72 % [95 %-KI: 18,41; 73,67] (Tabelle 4-73 und Abbildung 4-11). Hingegen betrug die CIR in der FAS-Population der Phase-2-Kohorte am Ende von Monat 12 42,86 % [95 %-KI: 24,07; 60,41] (Tabelle 4-73 und Abbildung 4-12).

Die kumulative Wahrscheinlichkeit dafür, nach 1, 2, 3, 4 und 6 Monaten nicht anzusprechen oder einem Rezidiv zu erleiden, beträgt in der FAS-Population von Stratum 1A 15,38 % [95 %-KI: 2,23; 39,8], 15,38 % [95 %-KI: 2,23; 39,8], 23,08 % [95 %-KI: 5,12; 48,51], 23,08 % [95 %-KI: 5,12; 48,51] und 31,62 % [95 %-KI: 8,88; 57,84]. In der FAS-Population der Phase-2-Kohorte liegt die kumulative Wahrscheinlichkeit für diese Zeitpunkte bei 21,43 % [95 %-KI: 8,53; 38,14], 25,00 % [95 %-KI: 10,84; 42,11], 25,00 % [95 %-KI: 10,84; 42,11], 32,14 % [95 %-KI: 15,84; 49,7] und 32,14 % [95 %-KI: 15,84; 49,7].



Insgesamt hatten 8 von 13 Patientinnen und Patienten (61,5 %) in Stratum 1A ein dokumentiertes Nicht-Ansprechen oder einem Rezidiv, während dies in der Phase-2-Kohorte bei 14 von 28 Teilnehmenden (50,0 %) auftrat. Kein Teilnehmender in Stratum 1A (0,0 %) hatte ein konkurrierendes Ereignis (Nicht-Rezidiv Mortalität), während in der Phase-2-Kohorte bei 6 von 28 Teilnehmenden (21,4 %) ein konkurrierendes Ereignis dokumentiert wurde. Unter den Patientinnen und Patienten des Stratum 1A wurden 5 von 13 Patientinnen und Patienten (38,5 %) zensiert, während in der Phase-2-Kohorte 8 von 28 Patientinnen und Patienten (28,6 %) zensiert wurden.

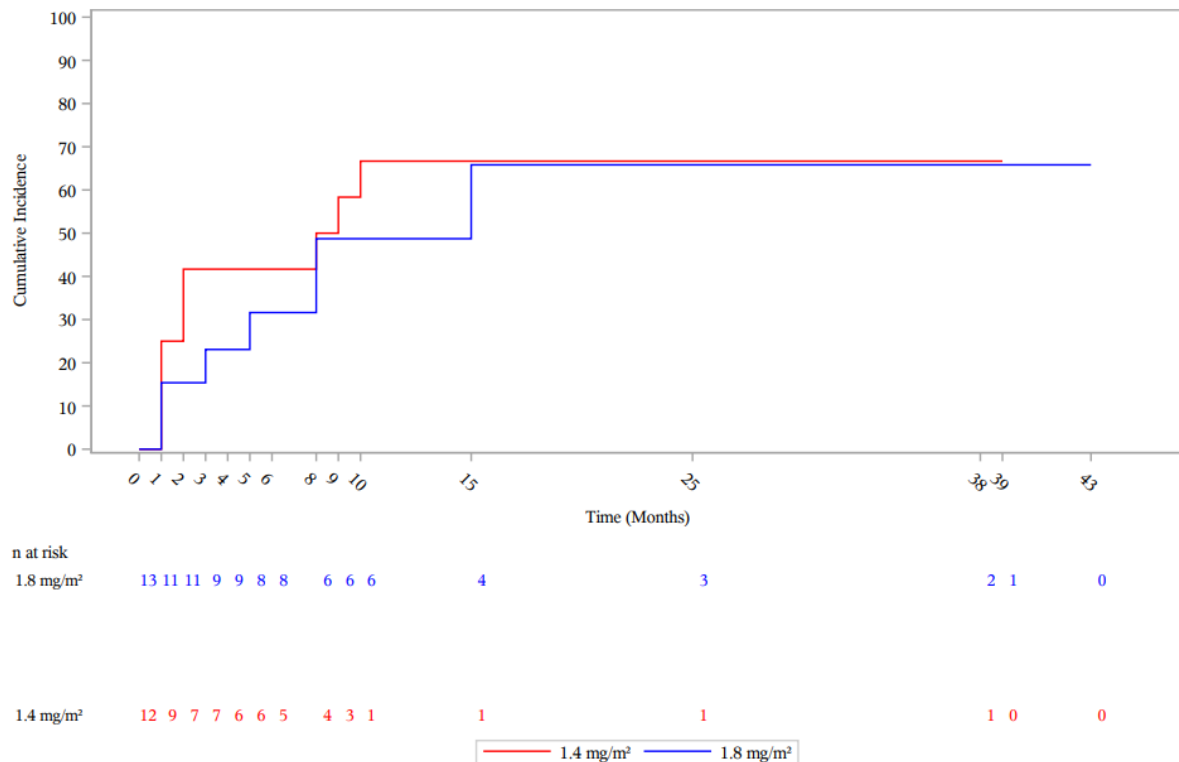


Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Kurve kumulativen Inzidenz von Nichtansprechen oder Rezidiv aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie ITCC-059, Stratum 1A (Dosisstufe 1: 1,4 mg/m<sup>2</sup> KOF und Dosisstufe 2: 1,8 mg/m<sup>2</sup> KOF [bewertungsrelevant]), Datenschnitt: 30.09.2022

m2: Quadratmeter; mg: Milligramm; N: Anzahl eingeschlossener Patientinnen und Patienten in der Analyse

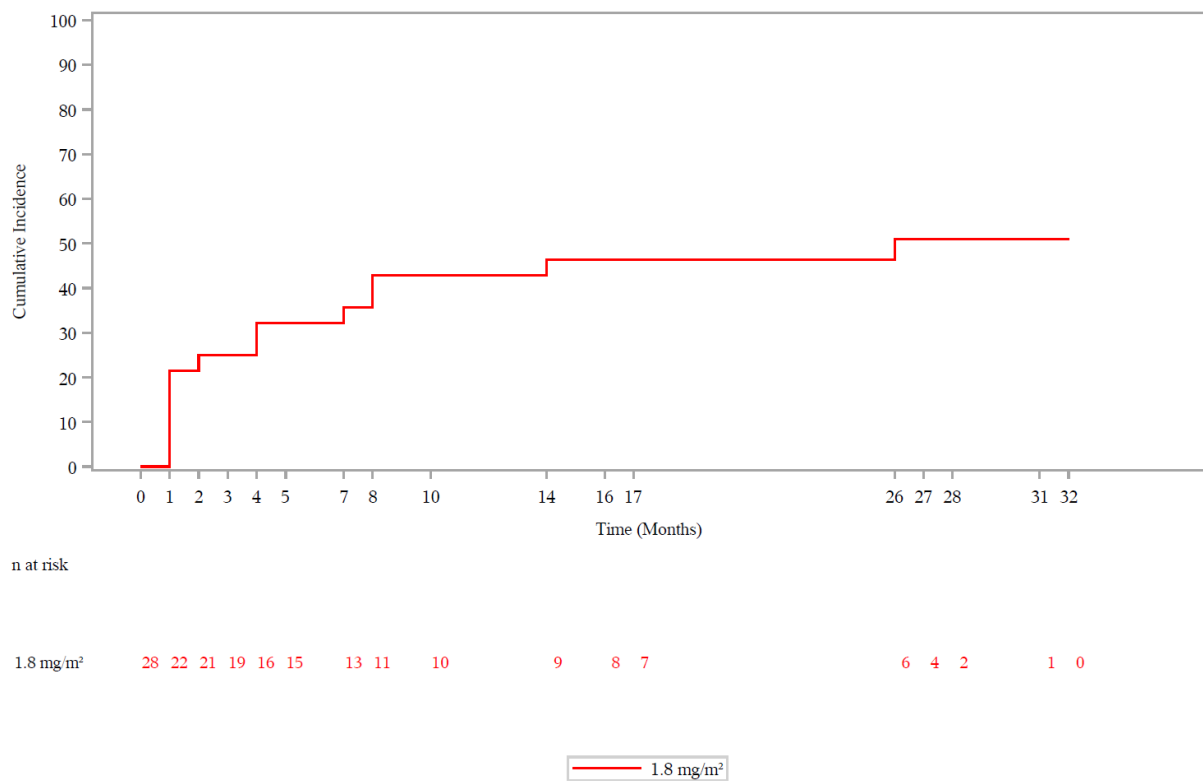


Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Kurve kumulativen Inzidenz von Nichtansprechen oder Rezidiv aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie ITCC-059, Phase-2-Kohorte, Datenschnitt: 07.10.2022

m2: Quadratmeter; mg: Milligramm; N: Anzahl eingeschlossener Patientinnen und Patienten in der Analyse

**4.3.2.3.1.3 Verträglichkeit – weitere Untersuchungen**

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

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

Tabelle 4-74: Operationalisierung der Verträglichkeit – weitere Untersuchungen

| Studie   | Operationalisierung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ITCC-059 | <p><u>Definition</u></p> <p>Der Begriff Nebenwirkung bezeichnet eine zusätzliche, schädliche und unbeabsichtigte Reaktion auf den Wirkstoff neben der intendierten Hauptwirkung. Dagegen versteht man unter dem Begriff UE jegliche unerwünschte Reaktionen bzw. unerwünschte Effekte, die innerhalb einer interventionellen Studie auftreten, auch unabhängig vom untersuchten Arzneimittel. Die UE wurden standardisiert und gemäß GCP für jede Behandlungsgruppe separat mittels SOC und PT (MedDRA Version 25.1) erhoben. Die Bewertung der Schweregrade erfolgte nach den CTCAE-Kriterien Version 4.03 (45, 46, 89).</p> <p><u>Operationalisierung</u></p> <p>In der Studie wurden alle beobachteten UE unabhängig von der vermuteten kausalen Beziehung zur Prüfsubstanz ab der Unterzeichnung der Einverständniserklärung bis zu 10 Wochen nach der letzten Dosis der Studienmedikation erfasst, es sei denn, eine neue Behandlung wurde früher begonnen. Nach Ablauf der aktiven Dokumentationsphase waren neue Ereignisse nur dann als SUE zu melden, wenn sie die Kriterien für ein SUE erfüllten und eine mindestens mögliche Beziehung zur Studienmedikation bestand. Eine Ausnahme bildeten alle Fälle von VOD/SOS, die bis zu einem Jahr nach der Einschreibung als SUE meldepflichtig waren, unabhängig von der Kausalität zur Studienmedikation. Die Auswahl der UE von besonderem Interesse (AESI) erfolgte basierend auf den im Studienprotokoll definierten Kriterien, wobei unerwünschte Ereignisse (schwerwiegend oder nicht schwerwiegend) berücksichtigt wurden, die aus wissenschaftlicher und medizinischer Sicht für die Bewertung von Inotuzumab ozogamicin relevant sind und möglicherweise eine zusätzliche Untersuchung erfordern.</p> <p>Zur Evaluierung der für die Bewertung relevanten Aspekte wurden die folgenden Endpunkte dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ UE jeglichen Schweregrads <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Gesamtrate</li> <li>▪ Häufige UE nach SOC und bevorzugter Bezeichnung (Preferred Term, PT), die bei mindestens 10 % der Patientinnen und Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind.</li> </ul> </li> </ul> |

| Studie        | Operationalisierung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|---------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|               | <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Schwere UE (CTCAE Grad <math>\geq 3</math>) <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Gesamtrate</li> <li>▪ Häufige schwere UE nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind</li> <li>▪ SUE</li> <li>▪ Gesamtrate</li> <li>▪ Häufige SUE nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind</li> </ul> </li> <li>○ UE, die zum Therapieabbruch führten <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Gesamtrate</li> <li>▪ Darstellung nach PT</li> </ul> </li> <li>○ UE von besonderem Interesse <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Gesamtrate</li> <li>▪ Darstellung nach Cluster und PT</li> </ul> </li> </ul> <p>Alle Analysen basieren auf <i>Treatment Emergent Adverse Events</i>, sofern nicht anders angegeben. Die Auswertung der Sicherheitsendpunkte erfolgte mittels roher Ereignisraten.</p> <p><u>Analysepopulation</u></p> <p>Die Analysepopulation (FAS-Population) umfasst alle eingeschlossenen Teilnehmenden, die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten haben.</p> <p><u>Datenschnitt</u></p> <p>Der Datenschnitt in der ITCC-059-Studie erfolgte für Stratum 1A am 30.09.2022 und für die Phase-2-Kohorte am 07.10.2022.</p>                                                          |
| INO-Ped-ALL-1 | <p><u>Definition</u></p> <p>Der Begriff Nebenwirkung bezeichnet eine zusätzliche, schädliche und unbeabsichtigte Reaktion auf den Wirkstoff neben der intendierten Hauptwirkung. Dagegen versteht man unter dem Begriff UE jegliche unerwünschte Reaktionen bzw. unerwünschte Effekte, die innerhalb einer interventionellen Studie auftreten, auch unabhängig vom untersuchten Arzneimittel. Die UE wurden standardisiert und gemäß GCP für jede Behandlungsgruppe separat mittels SOC und PT (MedDRA Version 23.1) erhoben. Die Bewertung der Schweregrade erfolgte nach den CTCAE-Kriterien (Version 4.03) (45, 46, 89).</p> <p><u>Operationalisierung</u></p> <p>Die Erhebung der UEs erfolgte ab Gabe der ersten Dosis der Studienmedikation bis zu 9 Wochen nach Gabe letzten Dosis der Studienmedikation. UE wurden in der INO-Ped-ALL-1-Studie als alle Ereignisse definiert, unabhängig von der kausalen Beziehung zur Studienmedikation, basierend auf der Beurteilung des Prüfarztes. Die Häufigkeit der UE wurde nach Toxizitätsgraden 1 bis 5 gemäß den NCI CTCAE Version 4.03 beschrieben. Für Patientinnen und Patienten, die eine HSZT erhielten, wurde die Häufigkeit von VOD/SOS innerhalb eines Zeitraums von 16 Wochen nach der Transplantation erfasst. Zusätzlich wurde die Inzidenz von Grad-4 nichthämatologischen Toxizitäten sowie therapiebedingter Grad-5 Ereignisse berechnet.</p> |

| Studie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Operationalisierung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | <p>Zur Evaluierung der für die Bewertung relevanten Aspekte wurden die folgenden Endpunkte dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ UE jeglichen Schweregrads <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Gesamtrate</li> <li>▪ Häufige UE nach SOC und bevorzugter Bezeichnung (Preferred Term, PT), die bei mindestens 10 % der Patienten und Patientinnen in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind.</li> </ul> </li> <li>○ Schwere UE (CTCAE Grad <math>\geq 3</math>) <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Gesamtrate</li> <li>▪ Häufige schwere UE nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Patienten und Patientinnen in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind</li> </ul> </li> <li>○ SUE <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Gesamtrate</li> <li>▪ Häufige SUE nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Patienten und Patientinnen in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind</li> </ul> </li> <li>○ UE, die zum Therapieabbruch führten <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Gesamtrate</li> <li>▪ Darstellung nach PT</li> </ul> </li> <li>○ UE von besonderem Interesse<sup>a</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ VOD</li> </ul> </li> </ul> <p>Alle Analysen basieren auf <i>Treatment Emergent Adverse Events</i>, sofern nicht anders angegeben. Die Auswertung der Sicherheitsendpunkte erfolgte mittels roher Ereignisraten.</p> <p><u>Analysepopulation</u></p> <p>Die Analysepopulation (SAS-Population) umfasst alle eingeschlossenen Teilnehmenden, die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten haben.</p> <p><u>Datenschnitt</u></p> <p>Der Datenschnitt für die INO-Ped-ALL-1-Studie erfolgte am 08.02.2021.</p> |
| <p>Quelle: (45, 46, 88, 95, 96)</p> <p>a: In der INO-Ped-ALL-1-Studie wurden neben der VOD keine weiteren UEs von besonderem Interesse a priori definiert.</p> <p>CTCAE: <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>; GCP: <i>Good Clinical Practice</i>; HSZT: Hämatopoetische Stammzelltransplantation; MedDRA: <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>; NCI: <i>National Cancer Institute</i>; UE: Unerwünschte Ereignisse; SOC: <i>System Organ Class</i>; SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; PT: <i>Preferred Term</i>; VOD: Veno-okklusive Erkrankung</p> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |

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

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

Tabelle 4-75: Bewertung der Verträglichkeit in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie                                                                                                                                                                          | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| ITCC-059                                                                                                                                                                        | - <sup>a</sup>                        | Nein                        | Ja                                  | Ja                                    | Ja                      | - <sup>a</sup>                |
| INO-Ped-ALL-1                                                                                                                                                                   | - <sup>a</sup>                        | Nein                        | Ja                                  | Ja                                    | Ja                      | - <sup>a</sup>                |
| a: Für nicht-randomisierte Studien ist gemäß den Vorgaben in Anhang 4-F keine abschließende Einstufung des Verzerrungspotenzials vorzunehmen.<br>ITT: <i>Intention to Treat</i> |                                       |                             |                                     |                                       |                         |                               |

Da es sich bei den Studien ITCC-059 und INO-Ped-ALL-1 um einarmige Studien handelt, wurde entsprechend den Vorgaben in der Modulvorlage keine abschließende Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene vorgenommen.

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

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

Tabelle 4-76: Ergebnisse für die Gesamtraten unerwünschter Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Inotuzumab ozogamicin                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Studie<br>ITCC-059 <sup>a</sup><br>FAS-Population <sup>b</sup> |                           | Studie<br>INO-Ped-ALL-1<br>SAS-Population <sup>c</sup> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|---------------------------|--------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Stratum 1A<br>N = 13                                           | Phase-2-Kohorte<br>N = 28 | Gesamtpopulation<br>N = 6                              |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | n/N (%)                                                        | n/N (%)                   | n/N (%)                                                |
| <b>UE – Gesamtraten</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                |                           |                                                        |
| <b>UE jeglichen Schweregrads</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 13/13 (100,0)                                                  | 28/28 (100,0)             | 6/6 (100,0)                                            |
| <b>Schwere UE (CTCAE Grad <math>\geq 3</math>)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 13/13 (100,0)                                                  | 26/28 (92,8)              | 5/6 (83,3)                                             |
| <b>SUE</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 8/13 (61,5)                                                    | 17/28 (60,7)              | 3/6 (50,0)                                             |
| <b>UE, die zum Therapieabbruch führten</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 6/13 (46,2)                                                    | 4/28 (14,3)               | 1/6 (16,7)                                             |
| <b>UE von besonderem Interesse</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 13/13 (100)                                                    | 28/28 (100,0)             | - <sup>d</sup>                                         |
| <p>Quelle: (45, 46)</p> <p>Datenschnitt ITCC-059: Stratum 1A: 30.09.2022; Phase-2-Kohorte: 07.10.2022</p> <p>Datenschnitt INO-Ped-ALL-1: 08.02.2021</p> <p>a: Die zur Nutzenbewertung in Abschnitt 4.3.2.3.3 dargestellten Ergebnisse beziehen sich auf die Studienpopulation gemäß Zulassung. Diese umfasst Patientinnen und Patienten aus Stratum 1A und der Phase-2-Kohorte, die mit Inotuzumab ozogamicin in einer Dosis von 1,8 mg/m<sup>2</sup> KOF entsprechend den Angaben in der Fachinformation behandelt wurden.</p> <p>b: Die FAS-Population umfasst alle eingeschlossenen Teilnehmenden (ITCC-059), die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhielten.</p> <p>c: Die SAS-Population umfasst alle eingeschlossenen Teilnehmenden (INO-Ped-ALL-1), die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhielten.</p> <p>d: In der INO-Ped-ALL-1-Studie wurde keine Gesamtrate der UEs von besonderem Interesse erfasst.</p> <p>CTCAE: <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>; FAS: <i>Full Analysis Set</i>; n: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl eingeschlossener Patientinnen und Patienten in der Analyse; SAS: <i>Safety Analysis Set</i></p> |                                                                |                           |                                                        |

ITCC-059-Studie

Bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts trat bei allen Kindern und Jugendlichen des *Full Analysis Set* in Stratum 1A mindestens ein UE jeglichen Schweregrads sowie mindestens ein schweres UE (CTCAE Grad  $\geq 3$ ) auf. Bei 61,5 % der Teilnehmenden trat mindestens ein SUE auf. UE, die zum Therapieabbruch führten, traten bei 46,2 % der Teilnehmenden auf (Tabelle 4-76).

In der Phase-2-Kohorte trat bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts bei allen Kindern und Jugendlichen des *Full Analysis Set* mindestens ein UE jeglichen Schweregrads auf. Bei 92,8 % der Teilnehmenden trat mindestens ein schweres UE (CTCAE Grad  $\geq 3$ ) auf und bei 60,7 % mindestens ein SUE. UE, die zum Therapieabbruch führten, traten bei 14,3 % der Teilnehmenden auf (Tabelle 4-76). Bei allen Teilnehmenden der ITCC-059-Studie trat mindestens ein UE von besonderem Interesse auf (Tabelle 4-76).

#### INO-Ped-ALL-1-Studie

Bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts trat bei allen Kindern und Jugendlichen des *Safety Analysis Set* mindestens ein UE jeglichen Schweregrads auf. Bei 83,3 % der Teilnehmenden trat mindestens ein schweres UE (CTCAE Grad  $\geq 3$ ) auf und bei 50,0 % mindestens ein SUE. UE, die zum Therapieabbruch führten, traten bei 1 Teilnehmenden auf (16,7 %) (Tabelle 4-76).

Tabelle 4-77: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrads nach SOC und PT, bei mindestens 10 % der Kinder und Jugendlichen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Inotuzumab ozogamicin                                   | Studie<br>ITCC-059 <sup>a</sup><br>FAS-Population <sup>b</sup> |                           | Studie<br>INO-Ped-ALL-1<br>SAS-Population <sup>c</sup> |
|---------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|---------------------------|--------------------------------------------------------|
|                                                         | Stratum 1A<br>N = 13                                           | Phase-2-Kohorte<br>N = 28 | Gesamtpopulation<br>N = 6                              |
|                                                         | n/N (%)                                                        | n/N (%)                   | n/N (%)                                                |
| <b>UE nach SOC und PT</b>                               |                                                                |                           |                                                        |
| <b>SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b> | 10/13 (76,9)                                                   | 18/28 (64,3)              | 3/6 (50,0)                                             |
| PT Anämie                                               | 6/13 (46,2)                                                    | 12/28 (42,9)              | 1/6 (16,7)                                             |
| PT Febrile Neutropenie                                  | 5/13 (38,5)                                                    | 7/28 (25,0)               | 1/6 (16,7)                                             |
| PT Disseminierte intravaskuläre Gerinnung               | 0                                                              | 0                         | 1/6 (16,7)                                             |
| <b>SOC Herzerkrankungen</b>                             | 4/13 (30,8)                                                    | 1/28 (3,6)                | 0                                                      |
| PT Sinustachykardie                                     | 2/13 (15,4)                                                    | 1/28 (3,6)                | 0                                                      |
| <b>SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>      | 10/13 (76,9)                                                   | 19/28 (67,9)              | 4/6 (66,7)                                             |
| PT Erbrechen                                            | 7/13 (53,8)                                                    | 12/28 (42,9)              | 3/6 (50,0)                                             |
| PT Obstipation                                          | 5/13 (38,5)                                                    | 3/28 (10,7)               | 0                                                      |
| PT Übelkeit                                             | 5/13 (38,5)                                                    | 9/28 (32,1)               | 1/6 (16,7)                                             |
| PT Diarrhö                                              | 4/13 (30,8)                                                    | 1/28 (3,6)                | 1/6 (16,7)                                             |



| Inotuzumab ozogamicin                                                  | Studie<br>ITCC-059 <sup>a</sup><br>FAS-Population <sup>b</sup> |                           | Studie<br>INO-Ped-ALL-1<br>SAS-Population <sup>c</sup> |
|------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|---------------------------|--------------------------------------------------------|
|                                                                        | Stratum 1A<br>N = 13                                           | Phase-2-Kohorte<br>N = 28 | Gesamtpopulation<br>N = 6                              |
|                                                                        | n/N (%)                                                        | n/N (%)                   | n/N (%)                                                |
| PT Abdominalschmerz                                                    | 3/13 (23,1)                                                    | 2/28 (7,1)                | 1/6 (16,7)                                             |
| PT Blutung Mund                                                        | 2/13 (15,4)                                                    | 1/28 (3,6)                | 0                                                      |
| PT Schmerzen Oberbauch                                                 | 0                                                              | 3/28 (10,7)               | 0                                                      |
| PT Stomatitis                                                          | 1/13 (7,7)                                                     | 3/28 (10,7)               | 2/6 (33,3)                                             |
| PT Gastroösophageale<br>Refluxerkrankung                               | 0                                                              | 0                         | 1/6 (16,7)                                             |
| PT Zahnfleischbluten                                                   | 0                                                              | 1/28 (3,6)                | 1/6 (16,7)                                             |
| SOC Allgemeine Erkrankungen<br>und Beschwerden am<br>Verabreichungsort | 8/13 (61,5)                                                    | 20/28 (71,4)              | 2/6 (33,3)                                             |
| PT Fieber                                                              | 6/13 (46,2)                                                    | 13/28 (46,4)              | 2/6 (33,3)                                             |
| PT Gesichtssödem                                                       | 4/13 (30,8)                                                    | 0                         | 0                                                      |
| PT Ermüdung                                                            | 4/13 (30,8)                                                    | 2/28 (7,1)                | 0                                                      |
| PT Ödem peripher                                                       | 3/13 (23,1)                                                    | 0                         | 0                                                      |
| PT Schmerz                                                             | 3/13 (23,1)                                                    | 4/28 (14,3)               | 0                                                      |
| PT Schüttelfrost                                                       | 2/13 (15,4)                                                    | 0                         | 0                                                      |
| SOC Leber- und<br>Gallenerkrankungen                                   | 2/13 (15,4)                                                    | 2/28 (7,1)                | 1/6 (16,7)                                             |
| PT Leberkrankheit mit<br>Venenoströmungsstörung                        | 1/13 (7,7)                                                     | 2/28 (7,1)                | 1/6 (16,7)                                             |
| SOC Erkrankungen des<br>Immunsystems                                   | 2/13 (15,4)                                                    | 2/28 (7,1)                | 0                                                      |
| SOC Infektionen und parasitäre<br>Erkrankungen                         | 6/13 (46,2)                                                    | 11/28 (39,3)              | 4/6 (66,7)                                             |
| PT Infektion im<br>Zusammenhang mit einem<br>Medizinprodukt            | 2/13 (15,4)                                                    | 1/28 (3,6)                | 0                                                      |
| PT Hautinfektion                                                       | 2/13 (15,4)                                                    | 1/28 (3,6)                | 3/6 (50,0)                                             |
| PT Nasopharyngitis                                                     | 0                                                              | 0                         | 1/6 (16,7)                                             |

| Inotuzumab ozogamicin                                                         | Studie<br>ITCC-059 <sup>a</sup><br>FAS-Population <sup>b</sup> |                           | Studie<br>INO-Ped-ALL-1<br>SAS-Population <sup>c</sup> |
|-------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|---------------------------|--------------------------------------------------------|
|                                                                               | Stratum 1A<br>N = 13                                           | Phase-2-Kohorte<br>N = 28 | Gesamtpopulation<br>N = 6                              |
|                                                                               | n/N (%)                                                        | n/N (%)                   | n/N (%)                                                |
| <b>SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b> | 2/13 (15,4)                                                    | 1/28 (3,6)                | 2/6 (33,3)                                             |
| PT Oberschenkelfraktur                                                        | 0                                                              | 0                         | 1/6 (16,7)                                             |
| PT Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion                                | 0                                                              | 1/28 (3,6)                | 1/6 (16,7)                                             |
| <b>SOC Untersuchungen</b>                                                     | 12/13 (92,3)                                                   | 20/28 (71,4)              | 4/6 (66,7)                                             |
| PT Thrombozytenzahl vermindert                                                | 8/13 (61,5)                                                    | 12/28 (42,9)              | 1/6 (16,7)                                             |
| PT Neutrophilenzahl erniedrigt                                                | 5/13 (38,5)                                                    | 10/28 (35,7)              | 0                                                      |
| PT Gamma-Glutamyltransferase erhöht                                           | 4/13 (30,8)                                                    | 3/28 (10,7)               | 1/6 (16,7)                                             |
| PT Leukozytenzahl erniedrigt                                                  | 4/13 (30,8)                                                    | 10/28 (35,7)              | 0                                                      |
| PT Aspartataminotransferase erhöht                                            | 2/13 (15,4)                                                    | 8/28 (28,6)               | 4/6 (66,7)                                             |
| PT Lymphozytenzahl erniedrigt                                                 | 2/13 (15,4)                                                    | 3/28 (10,7)               | 0                                                      |
| PT Gewicht erniedrigt                                                         | 2/13 (15,4)                                                    | 0                         | 0                                                      |
| PT Gewicht erhöht                                                             | 2/13 (15,4)                                                    | 2/28 (7,1)                | 0                                                      |
| PT Alaninaminotransferase erhöht                                              | 1/13 (7,7)                                                     | 7/28 (25,0)               | 4/6 (66,7)                                             |
| PT Bilirubin im Blut erhöht                                                   | 1/13 (7,7)                                                     | 3/28 (10,7)               | 1/6 (16,7)                                             |
| PT Aspergillus-Test positiv                                                   | 0                                                              | 0                         | 1/6 (16,7)                                             |
| PT Alkalische Phosphatase im Blut erhöht                                      | 0                                                              | 1/28 (3,6)                | 1/6 (16,7)                                             |
| PT Eosinophilenzahl erhöht                                                    | 0                                                              | 0                         | 1/6 (16,7)                                             |
| <b>SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>                              | 6/13 (46,2)                                                    | 12/28 (42,9)              | 3/6 (50,0)                                             |
| PT Hypokaliämie                                                               | 4/13 (30,8)                                                    | 3/28 (10,7)               | 2/6 (33,3)                                             |

| Inotuzumab ozogamicin                                                                             | Studie<br>ITCC-059 <sup>a</sup><br>FAS-Population <sup>b</sup> |                           | Studie<br>INO-Ped-ALL-1<br>SAS-Population <sup>c</sup> |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|---------------------------|--------------------------------------------------------|
|                                                                                                   | Stratum 1A<br>N = 13                                           | Phase-2-Kohorte<br>N = 28 | Gesamtpopulation<br>N = 6                              |
|                                                                                                   | n/N (%)                                                        | n/N (%)                   | n/N (%)                                                |
| PT Appetit vermindert                                                                             | 3/13 (23,1)                                                    | 1/28 (3,6)                | 1/6 (16,7)                                             |
| PT Tumorlysesyndrom                                                                               | 0                                                              | 5/28 (17,9)               | 0                                                      |
| PT Dehydratation                                                                                  | 1/13 (7,7)                                                     | 0                         | 1/6 (16,7)                                             |
| PT Hyponatriämie                                                                                  | 0                                                              | 0                         | 1/6 (16,7)                                             |
| SOC Skelettmuskulatur-,<br>Bindegewebs- und<br>Knochenerkrankungen                                | 7/13 (53,8)                                                    | 4/28 (14,3)               | 1/6 (16,7)                                             |
| PT Rückenschmerzen                                                                                | 0                                                              | 2/28 (7,1)                | 1/6 (16,7)                                             |
| PT Muskuloskelettalerkrankung                                                                     | 0                                                              | 0                         | 1/6 (16,7)                                             |
| PT Schmerz in einer<br>Extremität                                                                 | 3/13 (23,1)                                                    | 2/28 (7,1)                | 0                                                      |
| PT Eingeschränkte<br>Gelenkbeweglichkeit                                                          | 2/13 (15,4)                                                    | 0                         | 0                                                      |
| PT Muskelspasmen                                                                                  | 2/13 (15,4)                                                    | 0                         | 0                                                      |
| PT Muskuläre Schwäche                                                                             | 2/13 (15,4)                                                    | 0                         | 0                                                      |
| SOC Gutartige, bösartige und<br>nicht spezifizierte Neubildungen<br>(einschl. Zysten und Polypen) | 1/13 (7,7)                                                     | 0                         | 2/6 (33,3)                                             |
| PT Akute Lymphatische<br>Leukämie                                                                 | 0                                                              | 0                         | 1/6 (16,7)                                             |
| PT Tumorschmerzen                                                                                 | 0                                                              | 0                         | 1/6 (16,7)                                             |
| SOC Erkrankungen des<br>Nervensystems                                                             | 4/13 (30,8)                                                    | 7/28 (25,0)               | 2/6 (33,3)                                             |
| PT Kopfschmerzen                                                                                  | 2/13 (15,4)                                                    | 5/28 (17,9)               | 2/6 (33,3)                                             |
| PT Getrübter<br>Bewusstseinszustand                                                               | 0                                                              | 0                         | 1/6 (16,7)                                             |
| PT Erkrankung des<br>Nervensystems                                                                | 0                                                              | 0                         | 1/6 (16,7)                                             |
| PT Krampfanfall                                                                                   | 1/13 (7,7)                                                     | 0                         | 1/6 (16,7)                                             |
| SOC Psychiatrische<br>Erkrankungen                                                                | 4/13 (30,8)                                                    | 1/28 (3,6)                | 0                                                      |

| Inotuzumab ozogamicin                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Studie<br>ITCC-059 <sup>a</sup><br>FAS-Population <sup>b</sup> |                           | Studie<br>INO-Ped-ALL-1<br>SAS-Population <sup>c</sup> |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|---------------------------|--------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Stratum 1A<br>N = 13                                           | Phase-2-Kohorte<br>N = 28 | Gesamtpopulation<br>N = 6                              |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | n/N (%)                                                        | n/N (%)                   | n/N (%)                                                |
| <b>SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 3/13 (23,1)                                                    | 1/28 (3,6)                | 1/6 (16,7)                                             |
| <b>PT Hämaturie</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 1/13 (7,7)                                                     | 1/28 (3,6)                | 1/6 (16,7)                                             |
| <b>SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 8/13 (61,5)                                                    | 7/28 (25,0)               | 1/6 (16,7)                                             |
| <b>PT Husten</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 4/13 (30,8)                                                    | 2/28 (7,1)                | 0                                                      |
| <b>PT Dyspnö</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 2/13 (15,4)                                                    | 0                         | 0                                                      |
| <b>PT Epistaxis</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 2/13 (15,4)                                                    | 2/28 (7,1)                | 1/6 (16,7)                                             |
| <b>PT Schluckauf</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 0                                                              | 0                         | 1/6 (16,7)                                             |
| <b>SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 7/13 (53,8)                                                    | 9/28 (32,1)               | 3/6 (50,0)                                             |
| <b>PT Hyperhidrosis</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 2/13 (15,4)                                                    | 0                         | 0                                                      |
| <b>PT Pruritus</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 2/13 (15,4)                                                    | 3/28 (10,7)               | 0                                                      |
| <b>PT Ausschlag makulo-papulös</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 2/13 (15,4)                                                    | 3/28 (10,7)               | 1/6 (16,7)                                             |
| <b>PT Alopezie</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 1/13 (7,7)                                                     | 0                         | 1/6 (16,7)                                             |
| <b>PT Ekzem asteatotisch</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 0                                                              | 0                         | 1/6 (16,7)                                             |
| <b>PT Exfoliation der Haut</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 0                                                              | 0                         | 1/6 (16,7)                                             |
| <b>SOC Gefässerkrankungen</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 3/13 (23,1)                                                    | 10/28 (35,7)              | 2/6 (33,3)                                             |
| <b>PT Hämatom</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 2/13 (15,4)                                                    | 4/28 (14,3)               | 2/6 (33,3)                                             |
| <b>PT Venenverschlusskrankheit</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 0                                                              | 4/28 (14,3)               | 0                                                      |
| <p>Quelle: (45, 46)</p> <p>Datenschnitt ITCC-059: Stratum 1A: 30.09.2022; Phase-2-Kohorte: 07.10.2022</p> <p>Datenschnitt INO-Ped-ALL-1: 08.02.2021</p> <p>a: Die zur Nutzenbewertung in Abschnitt 4.3.2.3.3 dargestellten Ergebnisse beziehen sich auf die Studienpopulation gemäß Zulassung. Diese umfasst Patientinnen und Patienten aus Stratum 1A und der Phase-2-Kohorte, die mit Inotuzumab ozogamicin in einer Dosis von 1,8 mg/m<sup>2</sup> KOF entsprechend den Angaben in der Fachinformation behandelt wurden.</p> <p>b: Die FAS-Population umfasst alle eingeschlossenen Teilnehmenden (ITCC-059), die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhielten.</p> |                                                                |                           |                                                        |

| Inotuzumab ozogamicin                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Studie<br>ITCC-059 <sup>a</sup><br>FAS-Population <sup>b</sup> |                           | Studie<br>INO-Ped-ALL-1<br>SAS-Population <sup>c</sup> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|---------------------------|--------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Stratum 1A<br>N = 13                                           | Phase-2-Kohorte<br>N = 28 | Gesamtpopulation<br>N = 6                              |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | n/N (%)                                                        | n/N (%)                   | n/N (%)                                                |
| c: Die SAS-Population umfasst alle eingeschlossenen Teilnehmenden (INO-Ped-ALL-1), die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhielten.                                                                                                                                                                            |                                                                |                           |                                                        |
| CTCAE: <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> ; FAS: <i>Full Analysis Set</i> ; n: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl eingeschlossener Patientinnen und Patienten in der Analyse; PT: <i>Preferred Term</i> ; SAS: <i>Safety Analysis Set</i> ; SOC: <i>System Organ Class</i> |                                                                |                           |                                                        |

### ITCC-059-Studie

#### Stratum 1A

Die häufigsten UE, die bei mindestens 10 % der Kinder und Jugendlichen des Stratums 1A bis zum Datenschnitt auftraten, sind folgenden SOC/PT zuzuordnen und nach Häufigkeit gelistet (Tabelle 4-77):

- SOC Untersuchungen: Mindestens ein Ereignis aus der SOC Untersuchungen zeigte sich bei 92,3 % der Patientinnen und Patienten des Stratum 1A.  
Unter der SOC Untersuchungen wurden im Stratum 1A der ITCC-059-Studie häufig die PTs Thrombozytenzahl vermindert (61,5 %), Neutrophilenzahl erniedrigt (38,5 %), Gamma-Glutamyltransferase erhöht (30,8 %), Leukozytenzahl erniedrigt (30,8 %), Aspartataminotransferase erhöht (15,4 %), Lymphozytenzahl erniedrigt (15,4 %), Gewicht erniedrigt (15,4 %) und Gewicht erhöht (15,4 %) berichtet.
- SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Mindestens ein Ereignis aus der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts zeigte sich bei 76,9 % der Patientinnen und Patienten des Stratum 1A.  
Unter der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts wurden im Stratum 1A der ITCC-059-Studie häufig die PTs Erbrechen (53,8 %), Obstipation (38,5 %), Übelkeit (38,5 %), Diarrhö (30,8 %), Abdominalschmerz (23,1 %) und Blutung Mund (15,4 %) berichtet.
- SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Mindestens ein Ereignis aus der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems zeigte sich bei 76,9 % der Patientinnen und Patienten des Stratum 1A.  
Unter der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems wurden im Stratum 1A der ITCC-059-Studie häufig die PTs Anämie (46,2 %) und Febrile Neutropenie (38,5 %) berichtet.
- SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort: Mindestens ein Ereignis aus der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort zeigte sich bei 61,5 % der Patientinnen und Patienten des Stratum 1A.

Unter der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort wurden im Stratum 1A der ITCC-059-Studie häufig die PTs Fieber (46,2 %), Gesichtsoedem (30,8 %), Ermüdung (30,8 %), Ödem peripher (23,1 %), Schmerz (23,1 %) und Schüttelfrost (15,4 %) berichtet.

- SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustkorbs und Mediastinums: Mindestens ein Ereignis aus der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums zeigte sich bei 61,5 % der Patientinnen und Patienten des Stratum 1A.

Unter dieser SOC wurden im Stratum 1A der ITCC-059-Studie häufig die PTs Husten (30,8 %), Dyspnö (15,4 %) und Epistaxis (15,4 %) berichtet.

- SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes: Mindestens ein Ereignis aus der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes zeigte sich bei 53,8 % der Patientinnen und Patienten des Stratum 1A.

Unter dieser SOC wurden im Stratum 1A der ITCC-059-Studie häufig die PTs Hyperhidrosis (15,4 %), Pruritus (15,4 %) und Ausschlag makulo-papulös (15,4 %) berichtet.

- SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen: Mindestens ein Ereignis aus der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen zeigte sich bei 46,2 % der Patientinnen und Patienten des Stratum 1A.

Unter dieser SOC wurden im Stratum 1A der ITCC-059-Studie die PTs Infektion im Zusammenhang mit einem Medizinprodukt (15,4 %) und Hautinfektion (15,4 %) berichtet.

- SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen: Mindestens ein Ereignis aus der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen zeigte sich bei 46,2 % der Patientinnen und Patienten des Stratum 1A.

Unter dieser SOC wurden im Stratum 1A der ITCC-059-Studie die PTs Hypokaliämie (30,8 %) und Appetit vermindert (23,1 %) berichtet.

- SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen: Mindestens ein Ereignis aus der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen zeigte sich bei 53,8 % der Patientinnen und Patienten des Stratum 1A.

Unter dieser SOC wurden im Stratum 1A der ITCC-059-Studie die PTs Schmerz in einer Extremität (23,1 %), Eingeschränkte Gelenkbeweglichkeit (15,4 %), Muskelspasmen (15,4 %) und Muskuläre Schwäche (15,4 %) berichtet.

- SOC Herzerkrankungen: Mindestens ein Ereignis aus der SOC Herzerkrankungen zeigte sich bei 30,8 % der Patientinnen und Patienten des Stratum 1A.

Unter dieser SOC wurde im Stratum 1A der ITCC-059-Studie der PT Sinustachykardie (15,4 %) berichtet.

- SOC Erkrankungen des Nervensystems: Mindestens ein Ereignis aus der SOC Erkrankungen des Nervensystems zeigte sich bei 30,8 % der Patientinnen und Patienten des Stratum 1A.

Unter dieser SOC wurde im Stratum 1A der ITCC-059-Studie der PT Kopfschmerzen (15,4 %) berichtet.

- SOC Psychiatrische Erkrankungen: Mindestens ein Ereignis aus der SOC Psychiatrische Erkrankungen zeigte sich bei 30,8 % der Patientinnen und Patienten des Stratum 1A.  
In dieser SOC erfüllte jedoch kein spezifischer PT das Häufigkeitskriterium.
- SOC Gefäßerkrankungen: Mindestens ein Ereignis aus der SOC Gefäßerkrankungen zeigte sich bei 23,1 % der Patientinnen und Patienten des Stratum 1A.  
Unter dieser SOC wurde im Stratum 1A der ITCC-059-Studie der PT Hämatom (15,4 %) berichtet.
- SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege: Mindestens ein Ereignis aus der SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege zeigte sich bei 23,1 % der Patientinnen und Patienten des Stratum 1A.  
In dieser SOC erfüllte jedoch kein spezifischer PT das Häufigkeitskriterium.
- SOC Leber- und Gallenerkrankungen: Mindestens ein Ereignis aus der SOC Leber- und Gallenerkrankungen zeigte sich bei 15,4 % der Patientinnen und Patienten des Stratum 1A.  
In dieser SOC erfüllte jedoch kein spezifischer PT das Häufigkeitskriterium.
- SOC Erkrankungen des Immunsystems: Mindestens ein Ereignis aus der SOC Erkrankungen des Immunsystems zeigte sich bei 15,4 % der Patientinnen und Patienten des Stratum 1A.  
In dieser SOC erfüllte jedoch kein spezifischer PT das Häufigkeitskriterium.
- SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen: Mindestens ein Ereignis aus der SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen zeigte sich bei 15,4 % der Patientinnen und Patienten des Stratum 1A.  
In dieser SOC erfüllte jedoch kein spezifischer PT das Häufigkeitskriterium.

### Phase-2-Kohorte

Die häufigsten UE, die bei mindestens 10 % der Kinder und Jugendlichen in der Phase-2-Kohorte bis zum Datenschnitt auftraten, sind folgenden SOC/PT zuzuordnen und nach Häufigkeit gelistet (Tabelle 4-77):

- SOC Untersuchungen: Mindestens ein Ereignis aus der SOC Untersuchungen zeigte sich bei 71,4 % der Patientinnen und Patienten der Phase-2-Kohorte.  
Unter der SOC Untersuchungen wurden in der Phase-2-Kohorte der ITCC-059-Studie häufig die PTs Thrombozytenzahl vermindert (42,9 %), Neutrophilenzahl erniedrigt (35,7 %), Leukozytenzahl erniedrigt (35,7 %), Aspartataminotransferase erhöht (28,6 %), Alaninaminotransferase erhöht (25,0 %), Gamma-Glutamyltransferase erhöht (10,7 %), Lymphozytenzahl erniedrigt (10,7 %) und Bilirubin im Blut erhöht (10,7 %) berichtet.
- SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort: Mindestens ein Ereignis aus dieser SOC zeigte sich bei 71,4 % der Patientinnen und Patienten der Phase-2-Kohorte.  
Unter dieser SOC wurden in der Phase-2-Kohorte die PTs Fieber (46,4 %) und Schmerz (14,3 %) berichtet.

- SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Mindestens ein Ereignis aus dieser SOC zeigte sich bei 67,9 % der Patientinnen und Patienten der Phase-2-Kohorte.  
Unter dieser SOC wurden in der Phase-2-Kohorte die PTs Erbrechen (42,9 %), Übelkeit (32,1 %), Schmerzen Oberbauch (10,7 %), Stomatitis (10,7 %) und Obstipation (10,7 %) berichtet.
- SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Mindestens ein Ereignis aus dieser SOC zeigte sich bei 64,3 % der Patientinnen und Patienten der Phase-2-Kohorte.  
Unter dieser SOC wurden in der Phase-2-Kohorte die PTs Anämie (42,9 %) und Febrile Neutropenie (25,0 %) berichtet.
- SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen: Mindestens ein Ereignis aus der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen zeigte sich bei 42,9 % der Patientinnen und Patienten der Phase-2-Kohorte.  
Unter dieser SOC wurden in der Phase-2-Kohorte die PTs Tumorlysesyndrom (17,9 %) und Hypokaliämie (10,7 %) berichtet.
- SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen: Mindestens ein Ereignis aus der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen zeigte sich bei 39,3 % der Patientinnen und Patienten der Phase-2-Kohorte.  
In dieser Kohorte erfüllte keiner der PTs das Häufigkeitskriterium.
- SOC Gefäßerkrankungen: Mindestens ein Ereignis aus der SOC Gefäßerkrankungen zeigte sich bei 35,7 % der Patientinnen und Patienten der Phase-2-Kohorte.  
Unter dieser SOC wurden in der Phase-2-Kohorte die PTs Hämatom (14,3 %) und Venenverschlusskrankheit (14,3 %) berichtet.
- SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes: Mindestens ein Ereignis aus der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes zeigte sich bei 32,1 % der Patientinnen und Patienten der Phase-2-Kohorte.  
Unter dieser SOC wurden in der Phase-2-Kohorte die PTs Pruritus (10,7 %) und Ausschlag makulo-papulös (10,7 %) berichtet.
- SOC Erkrankungen des Nervensystems: Mindestens ein Ereignis aus der SOC Erkrankungen des Nervensystems zeigte sich bei 25,0 % der Patientinnen und Patienten der Phase-2-Kohorte.  
Unter dieser SOC wurde in der Phase-2-Kohorte der PT Kopfschmerzen (17,9 %) berichtet.
- SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustkorbs und Mediastinums: Mindestens ein Ereignis aus der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums zeigte sich bei 25,0 % der Patientinnen und Patienten der Phase-2-Kohorte.  
In dieser Kohorte erfüllte keiner der PTs das Häufigkeitskriterium.
- SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen: Mindestens ein Ereignis aus der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen zeigte sich bei 14,3 % der Patientinnen und Patienten der Phase-2-Kohorte.  
In dieser Kohorte erfüllte keiner der PTs das Häufigkeitskriterium.



## INO-Ped-ALL-1-Studie

### **Gesamtpopulation**

Die häufigsten UE in der INO-Ped-ALL-1-Studie, die bei mindestens 10 % der Kinder und Jugendlichen des *Safety Analysis Set* bis zum Datenschnitt auftraten, sind folgenden SOC zuzuordnen (Tabelle 4-77):

- SOC Untersuchungen: Mindestens ein Ereignis aus der SOC Untersuchungen zeigte sich bei 66,7 % der Patientinnen und Patienten der Gesamtpopulation der INO-Ped-ALL-1-Studie.

Unter dieser SOC wurden in der Gesamtpopulation die PTs Aspartataminotransferase erhöht (66,7 %), Alaninaminotransferase erhöht (66,7 %), Thrombozytenzahl vermindert (16,7 %), Gamma-Glutamyltransferase erhöht (16,7 %), Bilirubin im Blut erhöht (16,7 %), Aspergillus-Test positiv (16,7 %), Alkalische Phosphatase im Blut erhöht (16,7 %) und Eosinophilenzahl erhöht (16,7 %) berichtet.

- SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Mindestens ein Ereignis aus dieser SOC zeigte sich bei 66,7 % der Patientinnen und Patienten der Gesamtpopulation der INO-Ped-ALL-1-Studie.

Unter dieser SOC wurden in der Gesamtpopulation die PTs Erbrechen (50,0 %), Übelkeit (16,7 %), Diarrhö (16,7 %), Abdominalschmerz (16,7 %), Stomatitis (33,3 %), Gastroösophageale Refluxerkrankung (16,7 %) und Zahnfleischbluten (16,7 %) berichtet.

- SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen: Mindestens ein Ereignis aus der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen zeigte sich bei 66,7 % der Patientinnen und Patienten der Gesamtpopulation der INO-Ped-ALL-1-Studie.

Unter dieser SOC wurden in der Gesamtpopulation die PTs Hautinfektion (50,0 %) und Nasopharyngitis (16,7 %) berichtet.

- Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Mindestens ein Ereignis aus dieser SOC zeigte sich bei 50,0 % der Patientinnen und Patienten der Gesamtpopulation der INO-Ped-ALL-1-Studie.

Unter dieser SOC wurden in der Gesamtpopulation die PTs Anämie (16,7 %), Febrile Neutropenie (16,7 %) und Disseminierte intravaskuläre Gerinnung (16,7 %) berichtet.

- SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen: Mindestens ein Ereignis aus der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen zeigte sich bei 50,0 % der Patientinnen und Patienten der Gesamtpopulation der INO-Ped-ALL-1-Studie.

Unter dieser SOC wurden in der Gesamtpopulation die PTs Hypokaliämie (33,3 %), Appetit vermindert (16,7 %), Dehydratation (16,7 %) und Hyponatriämie (16,7 %) berichtet.

- SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes: Mindestens ein Ereignis aus der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes zeigte sich bei 50,0 % der Patientinnen und Patienten der Gesamtpopulation der INO-Ped-ALL-1-Studie.

Unter dieser SOC wurden in der Gesamtpopulation die PTs Ausschlag makulo-papulös (16,7 %), Alopezie (16,7 %), Ekzem asteatotisch (16,7 %) und Exfoliation der Haut (16,7 %) berichtet.

- SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort: Mindestens ein Ereignis aus dieser SOC zeigte sich bei 33,3 % der Patientinnen und Patienten der Gesamtpopulation der INO-Ped-ALL-1-Studie.  
Unter dieser SOC wurde in der Gesamtpopulation der PT Fieber (33,3 %) berichtet.
- SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen: Mindestens ein Ereignis aus dieser SOC zeigte sich bei 33,3 % der Patientinnen und Patienten der Gesamtpopulation der INO-Ped-ALL-1-Studie.  
Unter dieser SOC wurden in der Gesamtpopulation die PTs Oberschenkelfraktur (16,7 %) und Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion (16,7 %) berichtet.
- SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen: Mindestens ein Ereignis aus dieser SOC zeigte sich bei 33,3 % der Patientinnen und Patienten der Gesamtpopulation der INO-Ped-ALL-1-Studie.
- Unter dieser SOC wurden in der Gesamtpopulation die PTs Akute Lymphatische Leukämie (16,7 %) und Tumorschmerzen (16,7 %) berichtet.
- SOC Erkrankungen des Nervensystems: Mindestens ein Ereignis aus der SOC Erkrankungen des Nervensystems zeigte sich bei 33,3 % der Patientinnen und Patienten der Gesamtpopulation der INO-Ped-ALL-1-Studie.  
Unter dieser SOC wurden in der Gesamtpopulation die PTs Kopfschmerzen (33,3 %), Getrübter Bewusstseinszustand (16,7 %), Erkrankung des Nervensystems (16,7 %) und Krampfanfall (16,7 %) berichtet.
- SOC Gefäßerkrankungen: Mindestens ein Ereignis aus der SOC Gefäßerkrankungen zeigte sich bei 33,3 % der Patientinnen und Patienten der Gesamtpopulation der INO-Ped-ALL-1-Studie.  
Unter dieser SOC wurde in der Gesamtpopulation der PT Hämatom (33,3 %) berichtet.
- SOC Leber- und Gallenerkrankungen: Mindestens ein Ereignis aus der SOC Leber- und Gallenerkrankungen zeigte sich bei 16,7 % der Patientinnen und Patienten der Gesamtpopulation der INO-Ped-ALL-1-Studie.  
Unter dieser SOC wurde in der Gesamtpopulation der PT Leberkrankheit mit Venenokklusion (16,7 %) berichtet.
- SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege: Mindestens ein Ereignis aus der SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege zeigte sich bei 16,7 % der Patientinnen und Patienten der Gesamtpopulation der INO-Ped-ALL-1-Studie.  
Unter dieser SOC wurde in der Gesamtpopulation der PT Hämaturie (16,7 %) berichtet.
- SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums: Mindestens ein Ereignis aus der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums zeigte sich bei 16,7 % der Patientinnen und Patienten der Gesamtpopulation der INO-Ped-ALL-1-Studie.  
Unter dieser SOC wurden in der Gesamtpopulation die PTs Epistaxis (16,7 %) und Schluckauf (16,7 %) berichtet.

- SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen: Mindestens ein Ereignis aus der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen zeigte sich bei 16,7 % der Patientinnen und Patienten der Gesamtpopulation der INO-Ped-ALL-1-Studie.

Unter dieser SOC wurden in der Gesamtpopulation die PTs Rückenschmerzen (16,7 %) und Muskuloskelettalerkrankung (16,7 %) berichtet.

Tabelle 4-78: Ergebnisse für schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad  $\geq 3$ ) nach SOC und PT, bei mindestens 5 % der Kinder und Jugendlichen aus weiteren Untersuchungen (Studie ITCC-059) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Inotuzumab ozogamicin                                                   | Studie<br>ITCC-059 <sup>a</sup><br>FAS-Population <sup>b</sup> |                            |                            |                            |                            |                            |
|-------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
|                                                                         | Stratum 1A<br>N = 13                                           |                            |                            | Phase-2-Kohorte<br>N = 28  |                            |                            |
|                                                                         | CTCAE<br>Grad 3<br>n/N (%)                                     | CTCAE<br>Grad 4<br>n/N (%) | CTCAE<br>Grad 5<br>n/N (%) | CTCAE<br>Grad 3<br>n/N (%) | CTCAE<br>Grad 4<br>n/N (%) | CTCAE<br>Grad 5<br>n/N (%) |
| <b>UE nach SOC und PT</b>                                               |                                                                |                            |                            |                            |                            |                            |
| <b>SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>                 | 9/13 (69,2)                                                    | 0                          | 0                          | 15/28 (53,6)               | 0                          | 0                          |
| PT Anämie                                                               | 6/13 (46,2)                                                    | 0                          | 0                          | 9/28 (32,1)                | 0                          | 0                          |
| PT Febrile Neutropenie                                                  | 5/13 (38,5)                                                    | 0                          | 0                          | 7/28 (25,0)                | 0                          | 0                          |
| <b>SOC Herzerkrankungen</b>                                             | 1/13 (7,7)                                                     | 0                          | 0                          | 0                          | 0                          | 0                          |
| PT Sinustachykardie                                                     | 1/13 (7,7)                                                     | 0                          | 0                          | 0                          | 0                          | 0                          |
| <b>SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>                      | 2/13 (15,4)                                                    | 0                          | 0                          | 5/28 (17,9)                | 0                          | 0                          |
| PT Stomatitis                                                           | 0                                                              | 0                          | 0                          | 2/28 (7,1)                 | 0                          | 0                          |
| PT Abdominalschmerz                                                     | 1/13 (7,7)                                                     | 0                          | 0                          | 0                          | 0                          | 0                          |
| PT Gastritis                                                            | 1/13 (7,7)                                                     | 0                          | 0                          | 0                          | 0                          | 0                          |
| <b>SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b> | 2/13 (15,4)                                                    | 0                          | 0                          | 1/28 (3,6)                 | 0                          | 3/28 (10,7)                |
| PT Fieber                                                               | 1/13 (7,7)                                                     | 0                          | 0                          | 1/28 (3,6)                 | 0                          | 0                          |
| PT Progression einer Erkrankung                                         | 1/13 (7,7)                                                     | 0                          | 0                          | 0                          | 0                          | 1/28 (3,6)                 |
| PT Multiorgan-dysfunktionssyndrom                                       | 0                                                              | 0                          | 0                          | 0                          | 0                          | 2/28 (7,1)                 |
| <b>SOC Leber- und Gallenerkrankungen</b>                                | 0                                                              | 1/13 (7,7)                 | 0                          | 0                          | 2/28 (7,1)                 | 0                          |

| Inotuzumab ozogamicin                                 | Studie<br>ITCC-059 <sup>a</sup><br>FAS-Population <sup>b</sup> |                            |                            |                            |                            |                            |
|-------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
|                                                       | Stratum 1A<br>N = 13                                           |                            |                            | Phase-2-Kohorte<br>N = 28  |                            |                            |
|                                                       | CTCAE<br>Grad 3<br>n/N (%)                                     | CTCAE<br>Grad 4<br>n/N (%) | CTCAE<br>Grad 5<br>n/N (%) | CTCAE<br>Grad 3<br>n/N (%) | CTCAE<br>Grad 4<br>n/N (%) | CTCAE<br>Grad 5<br>n/N (%) |
| PT Leberkrankheit mit Venenokklusion                  | 0                                                              | 1/13 (7,7)                 | 0                          | 0                          | 2/28 (7,1)                 | 0                          |
| SOC Erkrankungen des Immunsystems                     | 1/13 (7,7)                                                     | 0                          | 0                          | 0                          | 0                          | 0                          |
| PT Graft-versus-Host-Reaktion                         | 1/13 (7,7)                                                     | 0                          | 0                          | 0                          | 0                          | 0                          |
| SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen           | 3/13 (23,1)                                                    | 2/13 (15,4)                | 1/13 (7,7)                 | 2/28 (7,1)                 | 2/28 (7,1)                 | 0                          |
| PT Infektion im Zusammenhang mit einem Medizinprodukt | 1/13 (7,7)                                                     | 1/13 (7,7)                 | 0                          | 1/28 (3,6)                 | 0                          | 0                          |
| PT Hautinfektion                                      | 2 (15,4)                                                       | 0                          | 0                          | 0                          | 0                          | 0                          |
| PT Pilzinfektion                                      | 0                                                              | 1/13 (7,7)                 | 0                          | 0                          | 0                          | 0                          |
| PT Pneumonie                                          | 0                                                              | 0                          | 1/13 (7,7)                 | 1/28 (3,6)                 | 0                          | 0                          |
| PT Sepsis                                             | 0                                                              | 1/13 (7,7)                 | 0                          | 0                          | 2/28 (7,1)                 | 0                          |
| SOC Untersuchungen                                    | 2/13 (15,4)                                                    | 9/13 (69,2)                | 0                          | 6/28 (21,4)                | 12/28 (42,9)               | 0                          |
| PT Thrombozytenzahl vermindert                        | 1/13 (7,7)                                                     | 5/13 (38,5)                | 0                          | 0                          | 11/28 (39,3)               | 0                          |
| PT Neutrophilenzahl erniedrigt                        | 1/13(7,7)                                                      | 4/13 (30,8)                | 0                          | 2/28 (7,1)                 | 8/28 (28,6)                | 0                          |
| PT Gamma-Glutamyltransferase erhöht                   | 3/13 (23,1)                                                    | 0                          | 0                          | 1/28 (3,6)                 | 0                          | 0                          |
| PT Leukozytenzahl erniedrigt                          | 0                                                              | 4/13 (30,8)                | 0                          | 1/28 (3,6)                 | 7/28 (25,0)                | 0                          |
| PT Aspartataminotransferase erhöht                    | 1/13 (7,7)                                                     | 0                          | 0                          | 6/28 (21,4)                | 0                          | 0                          |
| PT Lymphozytenzahl erniedrigt                         | 1/13 (7,7)                                                     | 1/13 (7,7)                 | 0                          | 3/28 (10,7)                | 0                          | 0                          |
| PT Alaninaminotransferase erhöht                      | 0                                                              | 1/13 (7,7)                 | 0                          | 5/28 (17,9)                | 0                          | 0                          |
| PT Bilirubin im Blut erhöht                           | 1/13 (7,7)                                                     | 0                          | 0                          | 1/28 (3,6)                 | 1/28 (3,6)                 | 0                          |
| PT C-reaktives Protein erhöht                         | 1/13 (7,7)                                                     | 0                          | 0                          | 0                          | 0                          | 0                          |

| Inotuzumab ozogamicin                                                | Studie<br>ITCC-059 <sup>a</sup><br>FAS-Population <sup>b</sup> |                            |                            |                            |                            |                            |
|----------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
|                                                                      | Stratum 1A<br>N = 13                                           |                            |                            | Phase-2-Kohorte<br>N = 28  |                            |                            |
|                                                                      | CTCAE<br>Grad 3<br>n/N (%)                                     | CTCAE<br>Grad 4<br>n/N (%) | CTCAE<br>Grad 5<br>n/N (%) | CTCAE<br>Grad 3<br>n/N (%) | CTCAE<br>Grad 4<br>n/N (%) | CTCAE<br>Grad 5<br>n/N (%) |
| PT Pantöa agglomerans-<br>Test positiv                               | 1/13 (7,7)                                                     | 0                          | 0                          | 0                          | 0                          | 0                          |
| SOC Stoffwechsel- und<br>Ernährungsstörungen                         | 4/13 (30,8)                                                    | 1/13 (7,7)                 | 0                          | 7/28 (25,0)                | 0                          | 0                          |
| PT Tumorlysesyndrom                                                  | 0                                                              | 0                          | 0                          | 5/28 (17,9)                | 0                          | 0                          |
| PT Hypokaliämie                                                      | 2/13 (15,4)                                                    | 1/13 (7,7)                 | 0                          | 2/28 (7,1)                 | 0                          | 0                          |
| PT Appetit vermindert                                                | 1/13 (7,7)                                                     | 0                          | 0                          | 0                          | 0                          | 0                          |
| PT Dehydratation                                                     | 1/13 (7,7)                                                     | 0                          | 0                          | 0                          | 0                          | 0                          |
| PT Hyperkaliämie                                                     | 1/13 (7,7)                                                     | 0                          | 0                          | 0                          | 0                          | 0                          |
| SOC Skelettmuskulatur-,<br>Bindegewebs- und<br>Knochenerkrankungen   | 1/13 (7,7)                                                     | 0                          | 0                          | 1/28 (3,6)                 | 0                          | 0                          |
| PT Knochenschmerzen                                                  | 1/13 (7,7)                                                     | 0                          | 0                          | 0                          | 0                          | 0                          |
| SOC Erkrankungen des<br>Nervensystems                                | 0                                                              | 1/13 (7,7)                 | 0                          | 0                          | 0                          | 1/28 (3,6)                 |
| PT Krampfanfall                                                      | 0                                                              | 1/13 (7,7)                 | 0                          | 0                          | 0                          | 0                          |
| SOC Erkrankungen der<br>Atemwege, des Brustraums und<br>Mediastinums | 1/13 (7,7)                                                     | 0                          | 1/13 (7,7)                 | 0                          | 0                          | 0                          |
| PT Hypoxie                                                           | 0                                                              | 0                          | 1/13 (7,7)                 | 0                          | 0                          | 0                          |
| PT Lungeninfiltration                                                | 1/13 (7,7)                                                     | 0                          | 0                          | 0                          | 0                          | 0                          |
| SOC Erkrankungen der Haut<br>und des Unterhautgewebes                | 1/13 (7,7)                                                     | 0                          | 0                          | 1/28 (3,6)                 | 0                          | 0                          |
| PT Blasiger Hautausschlag                                            | 1/13 (7,7)                                                     | 0                          | 0                          | 0                          | 0                          | 0                          |
| SOC Gefässerkrankungen                                               | 0                                                              | 0                          | 0                          | 6/28 (21,4)                | 0                          | 0                          |
| PT Venenverschlusskrankheit                                          | 0                                                              | 0                          | 0                          | 3/28 (10,7)                | 0                          | 0                          |
| PT Hypotonie                                                         | 0                                                              | 0                          | 0                          | 2/28 (7,1)                 | 0                          | 0                          |

| Inotuzumab ozogamicin                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Studie<br>ITCC-059 <sup>a</sup><br>FAS-Population <sup>b</sup> |                            |                            |                            |                            |                            |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Stratum 1A<br>N = 13                                           |                            |                            | Phase-2-Kohorte<br>N = 28  |                            |                            |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | CTCAE<br>Grad 3<br>n/N (%)                                     | CTCAE<br>Grad 4<br>n/N (%) | CTCAE<br>Grad 5<br>n/N (%) | CTCAE<br>Grad 3<br>n/N (%) | CTCAE<br>Grad 4<br>n/N (%) | CTCAE<br>Grad 5<br>n/N (%) |
| <p>Quelle: (45)</p> <p>Datenschnitt ITCC-059: Stratum 1A: 30.09.2022; Phase-2-Kohorte: 07.10.2022</p> <p>a: Die zur Nutzenbewertung in Abschnitt 4.3.2.3.3 dargestellten Ergebnisse beziehen sich auf die Studienpopulation gemäß Zulassung. Diese umfasst Patientinnen und Patienten aus Stratum 1A und der Phase-2-Kohorte, die mit Inotuzumab ozogamicin in einer Dosis von 1,8 mg/m<sup>2</sup> KOF entsprechend den Angaben in der Fachinformation behandelt wurden.</p> <p>b: Die FAS-Population umfasst alle eingeschlossenen Teilnehmenden, die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhielten.</p> <p>CTCAE: <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>; FAS: <i>Full Analysis Set</i>; n: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl eingeschlossener Patientinnen und Patienten in der Analyse; PT: <i>Preferred Term</i>; SOC: <i>System Organ Class</i></p> |                                                                |                            |                            |                            |                            |                            |

### ITCC-059-Studie

#### **Stratum 1A**

Die häufigsten schweren UEs (CTCAE Grad  $\geq 3$ ), die bei mindestens 5 % der Kinder und Jugendlichen des Stratums 1A in der FAS-Population bis zum Datenschnitt auftraten, sind den folgenden SOC/PT zuzuordnen und nach CTCAE-Grad 3-5 aufgeschlüsselt (Tabelle 4-78):

In der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems traten mit einer Häufigkeit von 69,2 % ausschließlich CTCAE Grad 3 UE auf. Innerhalb dieser SOC wurden Anämie bei 46,2 % und febrile Neutropenie bei 38,5 % der Patientinnen und Patienten beobachtet (beide Grad 3).

In der SOC Untersuchungen wurden Grad 3 UE bei 15,4 % und Grad 4 UE bei 69,2 % der Teilnehmenden registriert. Häufige PTs waren Thrombozytenzahl vermindert (7,7 % Grad 3, 38,5 % Grad 4), Neutrophilenzahl erniedrigt (7,7 % Grad 3, 30,8 % Grad 4), Leukozytenzahl erniedrigt (30,8 % Grad 4) und Gamma-Glutamyltransferase erhöht (23,1 % Grad 3). Weitere relevante PTs waren Lymphozytenzahl erniedrigt (7,7 % Grad 3, 7,7 % Grad 4) und Alaninaminotransferase erhöht (7,7 % Grad 4). Die PTs Aspartataminotransferase erhöht, Billirubin im Blut erhöht, C-reaktives Protein erhöht und Pantöa agglomerans-Test positiv zeigen mit einer Häufigkeit von 7,7 % jeweils ein Grad 3 Ereignis.

In der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen wurden Grad 3 UE bei 23,1 %, Grad 4 UE bei 15,4 % und Grad 5 UE bei 7,7 % der Kinder und Jugendlichen registriert. Häufige PTs waren Infektion im Zusammenhang mit einem Medizinprodukt (7,7 % Grad 3, 7,7 % Grad 4) und Hautinfektion (15,4 % Grad 3). Weitere PTs waren Pilzinfektion (7,7 % Grad 4), Sepsis (7,7 % Grad 4) und Pneumonie, die bei 7,7 % der Patientinnen und Patienten ein Grad 5 Ereignis darstellte.

In der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen wurden Grad 3 UE bei 30,8 % und Grad 4 UE bei 7,7 % der Teilnehmenden registriert. Häufige PTs waren Hypokaliämie (15,4 % Grad 3, 7,7 % Grad 4). Weitere PTs waren Appetit vermindert, Dehydratation und Hyperkaliämie, die jeweils bei 7,7 % der Patienten ein Grad 3 Ereignis darstellten.

In der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort wurden Grad 3 UE bei 15,4 % der Teilnehmenden registriert. Häufige PTs waren Fieber und Progression einer Erkrankung, die jeweils bei 7,7 % der Kinder und Jugendlichen ein Grad 3 Ereignis darstellten.

In der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts wurden Grad 3 UE bei 15,4 % der Teilnehmenden registriert. Die PTs Abdominalschmerz und Gastritis traten jeweils bei 7,7 % der Patientinnen und Patienten als Grad 3 Ereignisse auf.

In der SOC Erkrankungen des Immunsystems wurden Grad 3 UE bei 7,7 % der Teilnehmenden registriert. Der einzige berichtete PT war das Ereignis der Graft-versus-Host-Reaktion (7,7 % Grad 3).

In der SOC Erkrankung der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums wurden Grad 3 UE bei 7,7 % und Grad 5 UE bei 7,7 % der Patientinnen und Patienten beobachtet. Die PTs waren Lungeninfiltration (7,7 % Grad 3) und Hypoxie, die bei 7,7 % der Kinder und Jugendlichen ein Grad 5 Ereignis darstellten.

In der SOC Herzerkrankungen wurden Grad 3 UE bei 7,7 % der Kinder und Jugendlichen registriert. Der einzige berichtete PT war Sinustachykardie (7,7 % Grad 3).

In der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes wurden Grad 3 UE bei 7,7 % der Teilnehmenden beobachtet. Der einzige berichtete PT war blasiger Hautausschlag (7,7 % Grad 3).

In der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen wurden Grad 3 UE bei 7,7 % der Patientinnen und Patienten registriert. Der einzige berichtete PT war Knochenschmerzen (7,7 % Grad 3).

In der SOC Leber- und Gallenerkrankungen wurden Grad 4 UE bei 7,7 % der Kinder und Jugendlichen registriert. Der einzige berichtete PT war Leberkrankheit mit Venenokklusion (7,7 % Grad 4).

In der SOC Erkrankungen des Nervensystems wurden Grad 4 UE bei 7,7 % der Patienten registriert. Der einzige berichtete PT war Krampfanfall (7,7 % Grad 4).

Zusammenfassend zeigen die Daten aus Stratum 1A der ITCC-059-Studie, dass die meisten schweren UE als Grad 3 auftraten, wobei diese vor allem in der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems registriert wurden. Schwere UEs des Grades 4 und 5 waren vergleichsweise selten und wurden vor allem in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen sowie der SOC Untersuchungen beobachtet. Die beobachteten Grad 5-Ereignisse waren den PT Pneumonie und PT Hypoxie zuzuordnen und traten bei jeweils 7,7% der Kinder und Jugendlichen aus Stratum 1A auf.



## Phase-2-Kohorte

Die häufigsten schweren UEs (CTCAE Grad  $\geq 3$ ), die bei mindestens 5 % der Kinder und Jugendlichen der Phase-2-Kohorte in der FAS-Population bis zum Datenschnitt auftraten, sind den folgenden SOC/PT zuzuordnen und nach CTCAE-Grad 3-5 aufgeschlüsselt (Tabelle 4-78):

In der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems wurden bei 53,6 % der Teilnehmenden aus der Phase-2-Kohorte Grad 3 UE berichtet. Innerhalb dieser SOC wurden häufig Anämie (32,1 % Grad 3) und febrile Neutropenie (25,0 % Grad 3) als UE gemeldet.

In der SOC Untersuchungen waren die beobachteten Grad 3 und Grad 4 UE häufig, mit 21,4 % Grad 3 und 42,9 % Grad 4 Ereignissen. Zu den häufigsten PTs gehörten Thrombozytenzahl vermindert (39,3 % Grad 4), Neutrophilenzahl erniedrigt (7,1 % Grad 3, 28,6 % Grad 4) und Leukozytenzahl erniedrigt (25,0 % Grad 4). Weitere relevante Grad 3 UEs waren den PTs Aspartataminotransferase erhöht (21,4 %), Alaninaminotransferase erhöht (17,9 %) und Lymphozytenzahl erniedrigt (10,7 %) zuzuordnen.

In der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen wurden Grad 3 UE bei 25,0 % der Teilnehmenden registriert. Häufige PTs waren Tumorlysesyndrom (17,9 % Grad 3) und Hypokaliämie (7,1 % Grad 3).

In der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts wurden Grad 3 UE bei 17,9 % der Kinder und Jugendlichen beobachtet, dabei wurde als einziges PT Stomatitis (7,1 % Grad 3) gemeldet.

In der SOC Gefäßerkrankungen traten Grad 3 UE bei 21,4 % der Patientinnen und Patienten auf. Die häufigsten PTs waren Venenverschlusskrankheit (10,7 % Grad 3) und Hypotonie (7,1 % Grad 3).

In der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen wurden Grad 3 und Grad 4 UE jeweils bei 7,1 % der Teilnehmenden beobachtet. Das PT Sepsis wurde am häufigsten berichtet (7,1 % Grad 4). Hingegen erreichten die berichteten Grad 3 Ereignisse nicht das Häufigkeitskriterium.

In der SOC Leber- und Gallenerkrankungen wurden Grad 4 UE bei 7,1 % der Kinder und Jugendlichen registriert. Der einzige berichtete PT war Leberkrankheit mit Venenokklusion (7,1 % Grad 4).

In der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort wurden Grad 5 UE bei 10,7 % der Kinder und Jugendlichen beobachtet, darunter am häufigsten das PT Multiorgandysfunktionssyndrom (7,1 % Grad 5).

Zusammenfassung

Zusammenfassend zeigen die Daten aus der Phase-2-Kohorte der ITCC-059-Studie, dass die meisten schweren UE als Grad 3 auftraten, wobei diese vor allem in der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems und der SOC Untersuchungen registriert wurden. Schwere UEs des Grades 4 traten seltener auf und wurden vor allem in der SOC Untersuchungen, SOC Leber- und Gallenerkrankungen sowie der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen beobachtet. Die beobachteten Grad 5-Ereignisse umfassten den PT Multiorgan-Dysfunktionssyndrom, der bei 7,1 % der Kinder und Jugendlichen aus der Phase-2-Kohorte auftrat, sowie den PT Fortschreiten einer Erkrankung (Häufigkeitskriterium nicht erfüllt).

Tabelle 4-79: Ergebnisse für schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad  $\geq 3$ ) nach SOC und PT, bei mindestens 5 % der Kinder und Jugendlichen aus weiteren Untersuchungen (Studie INO-Ped-ALL-1) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Inotuzumab ozogamicin                                    | Studie<br>INO-Ped-ALL-1<br>SAS-Population <sup>a</sup> |                         |                         |
|----------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|-------------------------|-------------------------|
|                                                          | Gesamtpopulation<br>N = 6                              |                         |                         |
|                                                          | CTCAE Grad 3<br>n/N (%)                                | CTCAE Grad 4<br>n/N (%) | CTCAE Grad 5<br>n/N (%) |
| <b>UE nach SOC und PT</b>                                |                                                        |                         |                         |
| <b>SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b> | 2/6 (33,3)                                             | 0                       | 0                       |
| PT Anämie                                                | 1/6 (16,7)                                             | 0                       | 0                       |
| PT Febrile Neutropenie                                   | 1/6 (16,7)                                             | 0                       | 0                       |
| <b>SOC Leber- und Gallenerkrankungen</b>                 | 1/6 (16,7)                                             | 0                       | 0                       |
| PT Leberkrankheit mit Venenokklusion                     | 1/6 (16,7)                                             | 0                       | 0                       |
| <b>SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>       | 1/6 (16,7)                                             | 0                       | 0                       |
| PT Hautinfektion                                         | 1/6 (16,7)                                             | 0                       | 0                       |
| <b>SOC Untersuchungen</b>                                | 2/6 (33,3)                                             | 0                       | 0                       |
| PT Thrombozytenzahl vermindert                           | 1/6 (16,7)                                             | 0                       | 0                       |
| PT Aspartataminotransferase erhöht                       | 1/6 (16,7)                                             | 0                       | 0                       |
| PT Alaninaminotransferase erhöht                         | 1/6 (16,7)                                             | 0                       | 0                       |

| Inotuzumab ozogamicin                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Studie<br>INO-Ped-ALL-1<br>SAS-Population <sup>a</sup> |                         |                         |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|-------------------------|-------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Gesamtpopulation<br>N = 6                              |                         |                         |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | CTCAE Grad 3<br>n/N (%)                                | CTCAE Grad 4<br>n/N (%) | CTCAE Grad 5<br>n/N (%) |
| <b>SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 1/6 (16,7)                                             | 0                       | 1/6 (16,7)              |
| <b>PT Akute Lymphatische Leukämie</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 0                                                      | 0                       | 1/6 (16,7)              |
| <b>PT Tumorschmerzen</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 1/6 (16,7)                                             | 0                       | 0                       |
| Quelle: (46)<br>Datenschnitt INO-Ped-ALL-1: 08.02.2021<br>a: Die SAS-Population umfasst alle eingeschlossenen Teilnehmenden, die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhielten.<br>CTCAE: <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> ; n: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl eingeschlossener Patientinnen und Patienten in der Analyse; PT: <i>Preferred Term</i> ; SAS: <i>Safety Analysis Set</i> ; SOC: <i>System Organ Class</i> |                                                        |                         |                         |

### INO-Ped-ALL-1-Studie

Die häufigsten schweren UEs (CTCAE Grad  $\geq 3$ ), die bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten des *Safety Analysis Set* bis zum Datenschnitt auftraten, sind den folgenden SOC/PT zuzuordnen und nach CTCAE-Grad 3-5 aufgeschlüsselt (Tabelle 4-79).

In der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems traten bei 33,3 % der Teilnehmenden Grad 3 UEs auf. Innerhalb dieser SOC wurden die PT Anämie (16,7 % Grad 3) und PT febrile Neutropenie (16,7 % Grad 3) beobachtet.

In der SOC Untersuchungen wurden ebenfalls bei 33,3 % der Teilnehmenden Grad 3 UE gemeldet. Zu den häufigsten PTs gehörten Thrombozytenzahl vermindert (16,7 % Grad 3), Aspartataminotransferase erhöht (16,7 % Grad 3) und Alaninaminotransferase erhöht (16,7 % Grad 3).

In der SOC Leber- und Gallenerkrankungen traten bei 16,7 % der Kinder und Jugendlichen Grad 3 UE auf. Das häufigste PT war Leberkrankheit mit Venenokklusion (16,7%), welches ausschließlich als Grad 3 Ereignis auftrat.

In der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen wurden ebenfalls Grad 3 UE bei 16,7 % der Patientinnen und Patienten registriert. Das häufigste PT war Hautinfektion (16,7 % Grad 3).

In der SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen) traten UE in Form von Grad 3 und Grad 5 Ereignissen auf. Tumorschmerzen wurden bei 16,7 % der Teilnehmenden als Grad 3 Ereignis beobachtet, während das PT Akute Lymphatische Leukämie bei 16,7 % der Teilnehmenden ein Grad 5 Ereignis darstellte.

### Zusammenfassung

Die unerwünschten Ereignisse in der Gesamtpopulation der INO-Ped-ALL-1-Studie waren überwiegend Grad 3 Ereignisse, insbesondere in den SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems sowie der SOC Untersuchungen. Grad 5 Ereignisse waren selten und traten ausschließlich in der SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen auf, wobei das PT Akute Lymphatische Leukämie betroffen war. Grad 4 Ereignisse wurden in der Gesamtpopulation der INO-Ped-ALL-1-Studie nicht beobachtet.

Tabelle 4-80: Ergebnisse für SUE nach SOC und PT, bei mindestens 5 % der Kinder und Jugendlichen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Inotuzumab ozogamicin                                                   | Studie<br>ITCC-059 <sup>a</sup><br>FAS-Population <sup>b</sup> |                           | Studie<br>INO-Ped-ALL-1<br>SAS-Population <sup>c</sup> |
|-------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|---------------------------|--------------------------------------------------------|
|                                                                         | Stratum 1A<br>N = 13                                           | Phase-2-Kohorte<br>N = 28 | Gesamtpopulation<br>N = 6                              |
|                                                                         | n/N (%)                                                        | n/N (%)                   | n/N (%)                                                |
| <b>UE nach SOC und PT</b>                                               |                                                                |                           |                                                        |
| <b>SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>                 | 2/13 (15,4)                                                    | 5/28 (17,9)               | 0                                                      |
| <b>PT Febrile Neutropenie</b>                                           | 2/13 (15,4)                                                    | 5/28 (17,9)               | 0                                                      |
| <b>SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>                      | 1/13 (7,7)                                                     | 0                         | 0                                                      |
| <b>PT Diarrhö</b>                                                       | 1/13 (7,7)                                                     | 0                         | 0                                                      |
| <b>SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b> | 0                                                              | 2/28 (7,1)                | 1/6 (16,7) <sup>d</sup>                                |
| <b>PT Fieber</b>                                                        | 0                                                              | 0                         | 1/6 (16,7) <sup>d</sup>                                |
| <b>SOC Leber- und Gallenerkrankungen</b>                                | 1/13 (7,7)                                                     | 3/28 (10,7)               | 1/6 (16,7) <sup>d</sup>                                |
| <b>PT Leberkrankheit mit Venenokklusion</b>                             | 1/13 (7,7)                                                     | 3/28 (10,7)               | 1/6 (16,7) <sup>d</sup>                                |
| <b>SOC Erkrankungen des Immunsystems</b>                                | 1/13 (7,7)                                                     | 0                         | 0                                                      |
| <b>PT Graft-versus-Host-Erkrankung des Gastrointestinaltraktes</b>      | 1/13 (7,7)                                                     | 0                         | 0                                                      |
| <b>SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>                      | 4/13 (30,8)                                                    | 4/29 (14,3)               | 0                                                      |

| Inotuzumab ozogamicin                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Studie<br>ITCC-059 <sup>a</sup><br>FAS-Population <sup>b</sup> |                           | Studie<br>INO-Ped-ALL-1<br>SAS-Population <sup>c</sup> |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|---------------------------|--------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Stratum 1A<br>N = 13                                           | Phase-2-Kohorte<br>N = 28 | Gesamtpopulation<br>N = 6                              |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | n/N (%)                                                        | n/N (%)                   | n/N (%)                                                |
| PT Infektion im Zusammenhang mit einem Medizinprodukt                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 1/13 (7,7)                                                     | 1/28 (3,6)                | 0                                                      |
| PT Medizinproduktbedingte Sepsis                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 1/13 (7,7)                                                     | 0                         | 0                                                      |
| PT Pneumonie durch Pilzinfektion                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 1/13 (7,7)                                                     | 0                         | 0                                                      |
| PT Infektion der Atemwege                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 1/13 (7,7)                                                     | 0                         | 0                                                      |
| PT Sepsis                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 1/13 (7,7)                                                     | 2/28 (7,1)                | 0                                                      |
| SOC Untersuchungen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 2/13 (15,4)                                                    | 0                         | 0                                                      |
| PT Neutrophilenzahl erniedrigt                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 1/13 (7,7)                                                     | 0                         | 0                                                      |
| PT Bilirubin im Blut erhöht                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 1/13 (7,7)                                                     | 0                         | 0                                                      |
| SOC Erkrankungen des Nervensystems                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 1/13 (7,7)                                                     | 1/28 (3,6)                | 0                                                      |
| PT Intrakranielle Blutung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 1/13 (7,7)                                                     | 0                         | 0                                                      |
| SOC Gefässerkrankungen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 0                                                              | 3/28 (10,7)               | 0                                                      |
| PT Venenverschlusskrankheit                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 0                                                              | 3/28 (10,7)               | 0                                                      |
| <p>Quelle: (45, 46)</p> <p>Datenschnitt ITCC-059: Stratum 1A: 30.09.2022; Phase-2-Kohorte: 07.10.2022</p> <p>Datenschnitt INO-Ped-ALL-1: 08.02.2021</p> <p>a: Die zur Nutzenbewertung in Abschnitt 4.3.2.3.3 dargestellten Ergebnisse beziehen sich auf die Studienpopulation gemäß Zulassung. Diese umfasst Patientinnen und Patienten aus Stratum 1A und der Phase-2-Kohorte, die mit Inotuzumab ozogamicin in einer Dosis von 1,8 mg/m<sup>2</sup> KOF entsprechend den Angaben in der Fachinformation behandelt wurden.</p> <p>b: Die FAS-Population umfasst alle eingeschlossenen Teilnehmenden (ITCC-059), die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhielten.</p> <p>c: Die SAS-Population umfasst alle eingeschlossenen Teilnehmenden (INO-Ped-ALL-1), die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhielten.</p> <p>d: Der prozentuale Anteil wurde <i>post hoc</i> berechnet.</p> <p>CTCAE: <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>; FAS: <i>Full Analysis Set</i>; n: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl eingeschlossener Patientinnen und Patienten in der Analyse; PT: <i>Preferred Term</i>; SAS: <i>Safety Analysis Set</i>; SOC: <i>System Organ Class</i></p> |                                                                |                           |                                                        |

ITCC-059-Studie**Stratum 1A**

Die häufigsten SUE, die bei mindestens 5 % der Kinder und Jugendlichen des Stratums 1A bis zum Datenschnitt auftraten, sind folgenden SOC/PT zuzuordnen und folgend nach Häufigkeit gelistet (Tabelle 4-80):

- SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen: Mindestens ein Ereignis aus dieser SOC zeigte sich bei 30,8 % der Patientinnen und Patienten des Stratum 1A.  
Unter dieser SOC wurden die PTs Infektion im Zusammenhang mit einem Medizinprodukt (7,7 %), Medizinproduktbedingte Sepsis (7,7 %), Pneumonie durch Pilzinfektion (7,7 %), Infektion der Atemwege (7,7 %) und Sepsis (7,7 %) berichtet.
- SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Mindestens ein Ereignis aus dieser SOC zeigte sich bei 15,4 % der Patientinnen und Patienten des Stratum 1A.  
Unter dieser SOC wurde der PT Febrile Neutropenie (15,4 %) berichtet.
- SOC Untersuchungen: Mindestens ein Ereignis aus dieser SOC zeigte sich bei 15,4 % der Patientinnen und Patienten des Stratum 1A.  
Unter dieser SOC wurden die PTs Neutrophilenzahl erniedrigt (7,7 %) und Bilirubin im Blut erhöht (7,7 %) berichtet.
- SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Mindestens ein Ereignis aus dieser SOC zeigte sich bei 7,7 % der Patientinnen und Patienten des Stratum 1A.  
Unter dieser SOC wurde der PT Diarrhö (7,7 %) berichtet.
- SOC Leber- und Gallenerkrankungen: Mindestens ein Ereignis aus dieser SOC zeigte sich bei 7,7 % der Patientinnen und Patienten des Stratum 1A.  
Unter dieser SOC wurde der PT Leberkrankheit mit Venenokklusion (7,7 %) berichtet.
- SOC Erkrankungen des Immunsystems: Mindestens ein Ereignis aus dieser SOC zeigte sich bei 7,7 % der Patientinnen und Patienten des Stratum 1A.  
Unter dieser SOC wurde der PT Graft-versus-Host-Erkrankung (7,7 %) berichtet.
- SOC Erkrankungen des Nervensystems: Mindestens ein Ereignis aus dieser SOC zeigte sich bei 7,7 % der Patientinnen und Patienten des Stratum 1A.  
Unter dieser SOC wurde der PT Intrakranielle Blutung (7,7 %) berichtet.

**Phase-2-Kohorte**

Die häufigsten SUE, die bei mindestens 5 % der Kinder und Jugendlichen der Phase-2-Kohorte bis zum Datenschnitt auftraten, sind folgenden SOC/PT zuzuordnen und folgend nach Häufigkeit gelistet (Tabelle 4-80):

- SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Mindestens ein Ereignis aus dieser SOC zeigte sich bei 17,9 % der Patientinnen und Patienten der Phase-2-Kohorte.  
Unter dieser SOC wurde der PT Febrile Neutropenie (17,9 %) berichtet.
- SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen: Mindestens ein Ereignis aus dieser SOC zeigte sich bei 14,3 % der Patientinnen und Patienten der Phase-2-Kohorte.  
Unter dieser SOC wurde der PT Sepsis (7,1 %) berichtet.
- SOC Leber- und Gallenerkrankungen: Mindestens ein Ereignis aus dieser SOC zeigte sich bei 10,7 % der Patientinnen und Patienten der Phase-2-Kohorte.  
Unter dieser SOC wurde der PT Leberkrankheit mit Venenokklusion (10,7 %) berichtet.
- SOC Gefäßerkrankungen: Mindestens ein Ereignis aus dieser SOC zeigte sich bei 10,7 % der Patientinnen und Patienten der Phase-2-Kohorte.  
Unter dieser SOC wurde der PT Venenverschlusskrankheit (10,7 %) berichtet.
- SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort: Mindestens ein Ereignis aus dieser SOC zeigte sich bei 7,1 % der Patientinnen und Patienten der Phase-2-Kohorte.  
Unter dieser SOC erfüllte kein spezifischer PT das Häufigkeitskriterium.

**INO-Ped-ALL-1-Studie****Gesamtpopulation**

Die häufigsten SUE in der INO-Ped-ALL-1-Studie, die bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten in dem Safety-Analysis-Set bis zum Datenschnitt auftraten, sind folgenden SOC/PT zuzuordnen und nach Häufigkeit gelistet (Tabelle 4-80):

- SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort: Mindestens ein Ereignis aus dieser SOC zeigte sich bei 16,7 % der Patientinnen und Patienten der Gesamtpopulation der INO-Ped-ALL-1-Studie.  
Unter dieser SOC wurde der PT Fieber (16,7 %) berichtet.
- SOC Leber- und Gallenerkrankungen: Mindestens ein Ereignis aus dieser SOC zeigte sich bei 16,7 % der Patientinnen und Patienten der Gesamtpopulation der INO-Ped-ALL-1-Studie.  
Unter dieser SOC wurde der PT Leberkrankheit mit Venenokklusion (16,7 %) berichtet.

Tabelle 4-81: Ergebnisse für UE, die zum Therapieabbruch führten, nach PT aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Inotuzumab ozogamicin                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Studie<br>ITCC-059 <sup>a</sup><br>FAS-Population <sup>b</sup> |                           | Studie<br>INO-Ped-ALL-1<br>SAS-Population <sup>c</sup> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|---------------------------|--------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Stratum 1A<br>N = 13                                           | Phase-2-Kohorte<br>N = 28 | Gesamtpopulation<br>N = 6                              |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | n/N (%)                                                        | n/N (%)                   | n/N (%)                                                |
| <b>UE nach PT</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                |                           |                                                        |
| <b>PT Alaninaminotransferase erhöht</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 1/13 (7,7)                                                     | 1/28 (3,6)                | 0                                                      |
| <b>PT Aspartataminotransferase erhöht</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 0                                                              | 1/28 (3,6)                | 0                                                      |
| <b>PT Progression einer Erkrankung</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 0                                                              | 1/28 (3,6)                | 0                                                      |
| <b>PT Thrombozytenzahl vermindert</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 2/13 (15,4)                                                    | 0                         | 0                                                      |
| <b>PT Bilirubin im Blut erhöht</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 1/13 (7,7)                                                     | 0                         | 0                                                      |
| <b>PT Pilzinfektion</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 1/13 (7,7)                                                     | 0                         | 0                                                      |
| <b>PT Gamma-Glutamyltransferase erhöht</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 1/13 (7,7)                                                     | 0                         | 0                                                      |
| <b>PT Intrakranielle Blutung</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 1/13 (7,7)                                                     | 0                         | 0                                                      |
| <b>PT Hepatomegalie</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 1/13 (7,7)                                                     | 0                         | 0                                                      |
| <b>PT Multiorgandysfunktionssyndrom</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 0                                                              | 1/28 (3,6)                | 0                                                      |
| <b>PT Lungenödem</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 1/13 (7,7)                                                     | 0                         | 0                                                      |
| <b>PT Sepsis</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 1/13 (7,7)                                                     | 0                         | 0                                                      |
| <b>PT Sinustachykardie</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 1/13 (7,7)                                                     | 0                         | 0                                                      |
| <b>PT Venenverschlusskrankheit</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 0                                                              | 1/28 (3,6)                | 0                                                      |
| <b>PT Gewicht erhöht</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 1/13 (7,7)                                                     | 0                         | 0                                                      |
| <b>PT Akute Lymphatische Leukämie</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 0                                                              | 0                         | 1/6 (16,7)                                             |
| <p>Quelle: (45, 46)</p> <p>Datenschnitt ITCC-059: Stratum 1A: 30.09.2022; Phase-2-Kohorte: 07.10.2022</p> <p>Datenschnitt INO-Ped-ALL-1: 08.02.2021</p> <p>a: Die zur Nutzenbewertung in Abschnitt 4.3.2.3.3 dargestellten Ergebnisse beziehen sich auf die Studienpopulation gemäß Zulassung. Diese umfasst Patientinnen und Patienten aus Stratum 1A und der Phase-2-Kohorte, die mit Inotuzumab ozogamicin in einer Dosis von 1,8 mg/m<sup>2</sup> KOF entsprechend den Angaben in der Fachinformation behandelt wurden.</p> <p>b: Die FAS-Population umfasst alle eingeschlossenen Teilnehmenden (ITCC-059), die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhielten.</p> <p>c: Die SAS-Population umfasst alle eingeschlossenen Teilnehmenden (INO-Ped-ALL-1), die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhielten.</p> |                                                                |                           |                                                        |



| Inotuzumab ozogamicin                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Studie<br>ITCC-059 <sup>a</sup><br>FAS-Population <sup>b</sup> |                           | Studie<br>INO-Ped-ALL-1<br>SAS-Population <sup>c</sup> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|---------------------------|--------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Stratum 1A<br>N = 13                                           | Phase-2-Kohorte<br>N = 28 | Gesamtpopulation<br>N = 6                              |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | n/N (%)                                                        | n/N (%)                   | n/N (%)                                                |
| CTCAE: <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> ; FAS: <i>Full Analysis Set</i> ; n: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl eingeschlossener Patientinnen und Patienten in der Analyse; 0: Nicht erreicht ( <i>Not applicable</i> ); PT: <i>Preferred Term</i> ; SAS: <i>Safety Analysis Set</i> ; SOC: <i>System Organ Class</i> |                                                                |                           |                                                        |

ITCC-059-Studie**Stratum 1A**

Bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts wurden bei den Kindern und Jugendlichen des *Full Analysis Sets* in Stratum 1A folgende UEs, die zum Therapieabbruch führten, berichtet (nach PT aufgeschlüsselt; Tabelle 4-81).

Am häufigsten trat „Thrombozytenzahl vermindert“ mit einer Häufigkeit von 15,4 % auf. Mit einer Häufigkeit von jeweils 7,7 % wurde über die folgenden UEs berichtet: „Alaninaminotransferase erhöht“, „Bilirubin im Blut erhöht“, „Pilzinfektion“, „Gamma-Glutamyltransferase erhöht“, „intrakranielle Blutung“, „Hepatomegalie“, „Lungenödem“, „Sepsis“, „Sinustachykardie“ und „Gewicht erhöht“.

**Phase-2-Kohorte**

Bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts wurden bei den Kindern und Jugendlichen des *Full Analysis Sets* in der Phase-2-Kohorte folgende UEs, die zum Therapieabbruch führten, berichtet (nach PT aufgeschlüsselt; Tabelle 4-81).

Mit jeweils einer Häufigkeit von 3,6 % traten bei den Patientinnen und Patienten die UEs „Alaninaminotransferase erhöht“, „Aspartataminotransferase erhöht“, „Progression einer Erkrankung“, „Multiorgandysfunktionssyndrom“ und „Venenverschlusskrankheit“ auf.

INO-Ped-ALL-1-Studie**Gesamtpopulation**

Bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts trat bei 1 Teilnehmenden des *Safety Analysis Set* mit einer Häufigkeit von 16,7 % das UE „Akute Lymphatische Leukämie“ in der SOC „Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen“ auf, welches zum Therapieabbruch führte (Tabelle 4-81).

Tabelle 4-82: Ergebnisse UE von besonderem Interesse (VOD) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Inotuzumab ozogamicin                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Studie<br>ITCC-059 <sup>a</sup><br>FAS-Population <sup>b</sup> |                            | Studie<br>INO-Ped-ALL-1<br>SAS-Population <sup>c</sup> |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|----------------------------|--------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Stratum 1A<br>N = 13                                           | Phase-2-Kohorte<br>N = 28  | Gesamtpopulation<br>N = 6                              |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | n/N (%)                                                        | n/N (%)                    | n/N (%)                                                |
| <b>VOD<sup>d</sup></b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                |                            |                                                        |
| Anzahl der Patientinnen und Patienten mit einem VOD-Ereignis, n/N (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 1/13 (7,7)                                                     | 6/28 (21,4)                | 1/6 (16,7)                                             |
| Anzahl der Patientinnen und Patienten mit einem VOD-Ereignis mit HSZT nach der Studienbehandlung, n/N (%) [95 %-KI] <sup>e,f</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 0<br>[0,0; 52,2]                                               | 5/18 (27,8)<br>[9,7; 53,5] | 1/3 (33,3)<br>-                                        |
| Anzahl der Patientinnen und Patienten mit einem VOD-Ereignis ohne HSZT vor der Studienbehandlung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 1/13 (7,7)                                                     | 3/28 (10,7)                | 1/6 (16,7)                                             |
| Anzahl der Patientinnen und Patienten mit einem VOD-Ereignis mit HSZT vor, aber ohne HSZT nach, der Studienbehandlung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 0                                                              | 1/28 (3,6)                 | 0                                                      |
| <p>Quelle: (45, 46)</p> <p>Datenschnitt ITCC-059: Stratum 1A: 30.09.2022; Phase-2-Kohorte: 07.10.2022</p> <p>Datenschnitt INO-Ped-ALL-1: 08.02.2021</p> <p>a: Die zur Nutzenbewertung in Abschnitt 4.3.2.3.3 dargestellten Ergebnisse beziehen sich auf die Studienpopulation gemäß Zulassung. Diese umfasst Patientinnen und Patienten aus Stratum 1A und der Phase-2-Kohorte, die mit Inotuzumab ozogamicin in einer Dosis von 1,8 mg/m<sup>2</sup> KOF entsprechend den Angaben in der Fachinformation behandelt wurden.</p> <p>b: Die FAS-Population umfasst alle eingeschlossenen Teilnehmenden (ITCC-059), die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhielten.</p> <p>c: Die SAS-Population umfasst alle eingeschlossenen Teilnehmenden (INO-Ped-ALL-1), die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhielten.</p> <p>d: Alle Fälle von VOD (PT Venenverschlusskrankheit) oder SOS (PT Leberkrankheit mit Venenokklusion) werden als „VOD“ zusammengefasst.</p> <p>e: Dargestellt ist der Anteil transplantierte Patientinnen und Patienten der jeweiligen Kohorte.</p> <p>f: KI berechnet nach der exakten (Clopper-Pearson-) Methode.</p> <p>CTCAE: <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>; FAS: <i>Full Analysis Set</i>; n: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl eingeschlossener Patientinnen und Patienten in der Analyse; PT: <i>Preferred Term</i>; SAS: <i>Safety Analysis Set</i>; SOC: <i>System Organ Class</i>; SOS: Sinusoidales Obstruktionssyndrom; VOD: Veno-okklusive Erkrankung</p> |                                                                |                            |                                                        |

ITCC-059**Stratum 1A**

Im Stratum 1A der ITCC-059-Studie wurde ein VOD-Ereignis bei 1 Teilnehmenden (7,7 %) berichtet. Dieser Teilnehmende erhielt vor oder nach der Studienbehandlung keine alloHSZT und entwickelte 44 Tage nach der letzten Dosis von Inotuzumab ozogamicin eine CTCAE-Grad 4 VOD die bis zum Tode andauerte (Tabelle 4-82).

**Phase-2-Kohorte**

In der Phase-2-Kohorte der ITCC-059-Studie wurde ein VOD-Ereignis bei 6 Teilnehmenden (21,4 %) berichtet, von denen 5 Fälle nach einer nachfolgenden alloHSZT auftraten (27,8 %, 5/18 transplantierte Patientinnen und Patienten). Ein Teilnehmender entwickelte eine CTCAE-Grad 3 VOD die nicht mit der HSZT assoziiert war und 7 Tage nach der Studienbehandlung auftrat, jedoch erfolgreich behandelt wurde (Tabelle 4-82).

INO-Ped-ALL-1**Gesamtpopulation**

In der Gesamtpopulation der INO-Ped-ALL-1-Studie wurde ein VOD-Ereignis bei 1 Teilnehmenden (16,7 %) berichtet. Dieses Ereignis stand in Verbindung mit einer alloHSZT konnte jedoch erfolgreich behandelt werden (Tabelle 4-82).

Tabelle 4-83: Ergebnisse UE von besonderem Interesse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Inotuzumab ozogamicin                           | Studie<br>ITCC-059 <sup>a</sup><br>FAS-Population <sup>b</sup> |                           |
|-------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|---------------------------|
|                                                 | Stratum 1A<br>N = 13                                           | Phase-2-Kohorte<br>N = 28 |
|                                                 | n/N (%)                                                        | n/N (%)                   |
| <b>UE nach Cluster und PT</b>                   |                                                                |                           |
| <b>Cluster Blutungen</b>                        | 8/13 (61,5)                                                    | 9/28 (32,1)               |
| PT Blutung Mund                                 | 2/13 (15,4)                                                    | 1/28 (3,6)                |
| PT Epistaxis                                    | 2/13 (15,4)                                                    | 2/28 (7,1)                |
| PT Hämatom                                      | 2/13 (15,4)                                                    | 4/28 (14,3)               |
| PT Blutung an der Katheterstelle                | 1/13 (7,7)                                                     | 0                         |
| PT Hämatemesis                                  | 1/13 (7,7)                                                     | 0                         |
| PT Hämaturie                                    | 1/13 (7,7)                                                     | 1/28 (3,6)                |
| PT Hämoptö                                      | 1/13 (7,7)                                                     | 0                         |
| PT Intrakranielle Blutung                       | 1/13 (7,7)                                                     | 0                         |
| PT Petechien                                    | 1/13 (7,7)                                                     | 1/28 (3,6)                |
| PT Purpura                                      | 1/13 (7,7)                                                     | 1/28 (3,6)                |
| PT Thrombotisch-thrombozytopenische Purpura     | 1/13 (7,7)                                                     | 0                         |
| PT Zahnfleischbluten                            | 0                                                              | 1/28 (3,6)                |
| PT Hämorrhoidalblutung                          | 0                                                              | 1/28 (3,6)                |
| PT Lippenblutung                                | 0                                                              | 1/28 (3,6)                |
| PT orale Blutblase                              | 0                                                              | 1/28 (3,6)                |
| PT Blutung im oberen gastrointestinalen Bereich | 0                                                              | 1/28 (3,6)                |
| <b>Cluster Hepatotoxizität</b>                  | 4/13 (30,8)                                                    | 12/28 (42,9)              |
| PT Gamma-Glutamyltransferase erhöht             | 3/13 (23,1)                                                    | 1/28 (3,6)                |
| PT Alaninaminotransferase erhöht                | 1/13 (7,7)                                                     | 5/28 (17,9)               |
| PT Aspartataminotransferase erhöht              | 1/13 (7,7)                                                     | 6/28 (21,4)               |
| PT Bilirubin im Blut erhöht                     | 1/13 (7,7)                                                     | 2/28 (7,1)                |

| Inotuzumab ozogamicin                                 | Studie<br>ITCC-059 <sup>a</sup><br>FAS-Population <sup>b</sup> |                           |
|-------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|---------------------------|
|                                                       | Stratum 1A<br>N = 13                                           | Phase-2-Kohorte<br>N = 28 |
|                                                       | n/N (%)                                                        | n/N (%)                   |
| PT Leberkrankheit mit Venenokklusion                  | 1/13 (7,7)                                                     | 3/28 (10,7)               |
| PT Venenverschlusskrankheit                           | 0                                                              | 4/28 (14,3)               |
| PT Alkalische Phosphatase im Blut erhöht              | 0                                                              | 1/28 (3,6)                |
| Cluster Infektionen                                   | 6/13 (46,2)                                                    | 11/28 (39,3)              |
| PT Infektion im Zusammenhang mit einem Medizinprodukt | 2/13 (15,4)                                                    | 1/28 (3,6)                |
| PT Rhinitis                                           | 1/13 (7,7)                                                     | 2/28 (7,1)                |
| PT Sepsis                                             | 1/13 (7,7)                                                     | 2/28 (7,1)                |
| PT Hautinfektion                                      | 2/13 (15,4)                                                    | 1/28 (3,6)                |
| PT Medizinproduktbedingte Sepsis                      | 1/13 (7,7)                                                     | 0                         |
| PT Pilzinfektion                                      | 1/13 (7,7)                                                     | 0                         |
| PT Herpes zoster                                      | 1/13 (7,7)                                                     | 0                         |
| PT Pneumonie                                          | 1/13 (7,7)                                                     | 1/28 (3,6)                |
| PT Pneumonie durch Pilze                              | 1/13 (7,7)                                                     | 0                         |
| PT Atemwegsinfektion                                  | 1/13 (7,7)                                                     | 0                         |
| PT Infektion der oberen Atemwege                      | 1/13 (7,7)                                                     | 1/28 (3,6)                |
| PT Bakteriämie mit Acinetobacter                      | 0                                                              | 1/28 (3,6)                |
| PT Candida-Infektion                                  | 0                                                              | 1/28 (3,6)                |
| PT Zytomegalievirus-Infektion                         | 0                                                              | 1/28 (3,6)                |
| PT Infektiöse Enterokolitis                           | 0                                                              | 1/28 (3,6)                |
| PT Herpesvirus-Infektion                              | 0                                                              | 1/28 (3,6)                |
| PT Grippe                                             | 0                                                              | 1/28 (3,6)                |
| PT Niereninfektion                                    | 0                                                              | 1/28 (3,6)                |
| PT Otitis media                                       | 0                                                              | 1/28 (3,6)                |
| PT Paronychie                                         | 0                                                              | 1/28 (3,6)                |

| Inotuzumab ozogamicin                             | Studie<br>ITCC-059 <sup>a</sup><br>FAS-Population <sup>b</sup> |                           |
|---------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|---------------------------|
|                                                   | Stratum 1A<br>N = 13                                           | Phase-2-Kohorte<br>N = 28 |
|                                                   | n/N (%)                                                        | n/N (%)                   |
| PT Infektion an der Stomastelle                   | 0                                                              | 1/28 (3,6)                |
| PT Harnwegsinfektion                              | 0                                                              | 1/28 (3,6)                |
| Cluster Entzündliche gastrointestinale Ereignisse | 4/13 (30,8)                                                    | 4/28 (14,3)               |
| PT Stomatitis                                     | 1/13 (7,7)                                                     | 3/28 (10,7)               |
| PT Gastritis                                      | 1/13 (7,7)                                                     | 1/28 (3,6)                |
| PT Mundulzeration                                 | 1/13 (7,7)                                                     | 0                         |
| PT Schmerzen im Oropharynx                        | 1/13 (7,7)                                                     | 0                         |
| Cluster Infusionsbedingte Reaktionen              | 6/13 (46,2)                                                    | 12/28 (42,9)              |
| PT Fieber                                         | 4/13 (30,8)                                                    | 10/28 (35,7)              |
| PT Hyperhidrosis                                  | 2/13 (15,4)                                                    | 0                         |
| PT Schüttelfrost                                  | 1/13 (7,7)                                                     | 0                         |
| PT Gesichtssödem                                  | 1/13 (7,7)                                                     | 0                         |
| PT Urtikaria                                      | 1/13 (7,7)                                                     | 0                         |
| PT Zytokin-Freisetzungssyndrom                    | 0                                                              | 1/28 (3,6)                |
| PT Überempfindlichkeit                            | 0                                                              | 2/28 (7,1)                |
| PT Ausschlag                                      | 0                                                              | 2/28 (7,1)                |
| PT Ausschlag makulo-papulös                       | 0                                                              | 1/28 (3,6)                |
| Cluster Interstitielle Lungenerkrankungen         | 1/13 (7,7)                                                     | 1/28 (3,6)                |
| PT Lungeninfiltration                             | 1/13 (7,7)                                                     | 1/28 (3,6)                |
| Cluster Myelosuppression/Zytopenie                | 13/13 (100)                                                    | 20/28 (71,4)              |
| PT Thrombozytenzahl vermindert                    | 8/13 (61,5)                                                    | 12/28 (42,9)              |
| PT Anämie                                         | 6/13 (46,2)                                                    | 12/28 (42,9)              |
| PT Neutrophilenzahl erniedrigt                    | 5/13 (38,5)                                                    | 10/28 (35,7)              |
| PT Febrile Neutropenie                            | 5/13 (38,5)                                                    | 7/28 (25,0)               |

| Inotuzumab ozogamicin                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Studie<br>ITCC-059 <sup>a</sup><br>FAS-Population <sup>b</sup> |                           |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|---------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Stratum 1A<br>N = 13                                           | Phase-2-Kohorte<br>N = 28 |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | n/N (%)                                                        | n/N (%)                   |
| PT Leukozytenzahl erniedrigt                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 4/13 (30,8)                                                    | 10/28 (35,7)              |
| PT Lymphozytenzahl erniedrigt                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 2/13 (15,4)                                                    | 3/28 (10,7)               |
| PT Knochenmarksversagen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 1/13 (7,7)                                                     | 0                         |
| Cluster Neurotoxizität                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 3/13 (23,1)                                                    | 0                         |
| PT Muskelschwäche                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 2/13 (15,4)                                                    | 0                         |
| PT Parästhesie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 1/13 (7,7)                                                     | 0                         |
| Cluster Pankreatitis                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 0                                                              | 1/28 (3,6)                |
| PT Amylase erhöht                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 0                                                              | 1/28 (3,6)                |
| Cluster QT-Verlängerung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 2/13 (15,4)                                                    | 0                         |
| PT Elektrokardiogramm QT verlängert                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 1/13 (7,7)                                                     | 0                         |
| PT Krampfanfall                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 1/13 (7,7)                                                     | 0                         |
| Cluster Sekundäre primäre Malignität                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 1/13 (7,7)                                                     | 1/28 (3,6)                |
| PT Fibrom                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 1/13 (7,7)                                                     | 0                         |
| PT Progression einer Neubildung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 0                                                              | 1/28 (3,6)                |
| Cluster Tumorlyse-Syndrom                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 0                                                              | 5/28 (17,9)               |
| PT Tumorlyse-Syndrom                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 0                                                              | 5/28 (17,9)               |
| <p>Quelle: (45, 46)</p> <p>Datenschnitt ITCC-059: Stratum 1A: 30.09.2022; Phase-2-Kohorte: 07.10.2022</p> <p>a: Die zur Nutzenbewertung in Abschnitt 4.3.2.3.3 dargestellten Ergebnisse beziehen sich auf die Studienpopulation gemäß Zulassung. Diese umfasst Patientinnen und Patienten aus Stratum 1A und der Phase-2-Kohorte, die mit Inotuzumab ozogamicin in einer Dosis von 1,8 mg/m<sup>2</sup> KOF entsprechend den Angaben in der Fachinformation behandelt wurden.</p> <p>b: Die FAS-Population umfasst alle eingeschlossenen Teilnehmenden (ITCC-059), die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhielten.</p> <p>CTCAE: <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>; FAS: <i>Full Analysis Set</i>; n: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl eingeschlossener Patientinnen und Patienten in der Analyse; PT: <i>Preferred Term</i></p> |                                                                |                           |

ITCC-059**Stratum 1A**

Die häufigsten UE mit besonderem Interesse, die bei den Teilnehmern des Stratums 1A bis zum Datenschnitt auftraten, sind den folgenden Clustern/PTs zuzuordnen und nach Häufigkeit gelistet (Tabelle 4-83):

- Cluster Myelosuppression/Zytopenie: Mindestens ein Ereignis aus dem Cluster Myelosuppression/Zytopenie zeigte sich bei 100 % der Patientinnen und Patienten des Stratum 1A.

Unter dem Cluster Myelosuppression/Zytopenie wurden im Stratum 1A häufig die PTs Thrombozytenzahl vermindert (61,5 %), Anämie (46,2 %), Neutrophilenzahl erniedrigt (38,5 %), Febrile Neutropenie (38,5 %) und Leukozytenzahl erniedrigt (30,8 %) berichtet.

- Cluster Blutungen: Mindestens ein Ereignis aus dem Cluster Blutungen zeigte sich bei 61,5 % der Kinder und Jugendlichen des Stratum 1A.

Unter dem Cluster Blutungen wurden im Stratum 1A häufig die PTs Blutung im Mund, Epistaxis und Hämatom (jeweils mit 15,4 %) beobachtet.

- Cluster Infektionen: Mindestens ein Ereignis aus dem Cluster Infektionen zeigte sich bei 46,2 % der Teilnehmenden des Stratum 1A.

Unter dem Cluster Infektionen wurden im Stratum 1A häufig die PTs Infektion im Zusammenhang mit einem Medizinprodukt und Hautinfektion (mit jeweils 15,4 %) berichtet.

- Cluster Infusionsbedingte Reaktionen: Mindestens ein Ereignis aus dem Cluster Infusionsbedingte Reaktionen zeigte sich bei 46,2 % der Patientinnen und Patienten des Stratum 1A.

Unter dem Cluster Infusionsbedingte Reaktionen wurden im Stratum 1A die PTs Fieber (30,8 %) und Hyperhidrose (15,4 %) berichtet.

- Cluster Hepatotoxizität: Mindestens ein Ereignis aus dem Cluster Hepatotoxizität zeigte sich bei 30,8 % der Teilnehmenden des Stratum 1A.

Unter dem Cluster Hepatotoxizität wurden im Stratum 1A häufig die PTs Gamma-Glutamyltransferase erhöht (23,1 %), Aspartat-Aminotransferase (AST) und Alanin-Aminotransferase (ALT) erhöht, sowie Bilirubin im Blut erhöht (mit jeweils 7,7 %) berichtet. Das VOD-Ereignis (PT Leberkrankheit mit Venenokklusion) wurde mit einer Häufigkeit von 7,7 % unter den Teilnehmenden des Stratum 1A beobachtet.

- Cluster Entzündliche gastrointestinale Ereignisse: Mindestens ein Ereignis aus dem Cluster Entzündliche gastrointestinale Ereignisse zeigte sich bei 30,8 % der Kinder und Jugendlichen des Stratum 1A.

Unter dem Cluster Entzündliche gastrointestinale Ereignisse wurden im Stratum 1A häufig die PTs Stomatitis, Gastritis, Mundulzeration und Schmerzen im Oropharynx (mit jeweils 7,7 %) berichtet.



- Cluster Neurotoxizität: Mindestens ein Ereignis aus dem Cluster Neurotoxizität zeigte sich bei 23,1 % der Kinder und Jugendlichen des Stratum 1A.  
Unter dem Cluster Neurotoxizität wurden im Stratum 1A häufig die PTs Muskelschwäche (15,4 %) und Parästhesie (7,7 %) berichtet.
- Cluster QT-Verlängerung: Mindestens ein Ereignis aus dem Cluster QT-Verlängerung zeigte sich bei 15,4 % der Patientinnen und Patienten des Stratum 1A.  
Unter dem Cluster QT-Verlängerung wurden häufig die PTs Elektrokardiogramm QT verlängert und Krampfanfall (mit jeweils 7,7 %) berichtet.
- Cluster Sekundäre primäre Malignität: Mindestens ein Ereignis aus dem Cluster Sekundäre primäre Malignität zeigte sich bei 7,7 % der Patientinnen und Patienten des Stratum 1A.  
Unter dem Cluster Sekundäre primäre Malignität wurde im Stratum 1A häufig der PT Fibrom (7,7 %) berichtet.
- Cluster Interstitielle Lungenerkrankungen: Mindestens ein Ereignis aus dem Cluster Interstitielle Lungenerkrankungen zeigte sich bei 7,7 % der Kinder und Jugendlichen des Stratum 1A.  
Unter dem Cluster Interstitielle Lungenerkrankungen wurde im Stratum 1A häufig der PT Lungeninfiltration (7,7 %) berichtet.

### Phase-2-Kohorte

Die häufigsten UE mit besonderem Interesse, die bei den Teilnehmenden der Phase-2-Kohorte bis zum Datenschnitt auftraten, sind den folgenden Clustern/PTs zuzuordnen und nach Häufigkeit gelistet (Tabelle 4-83):

- Cluster Myelosuppression/Zytopenie: Mindestens ein Ereignis aus dem Cluster Myelosuppression/Zytopenie zeigte sich bei 71,4 % der Patientinnen und Patienten der Phase-2-Kohorte.  
Unter dem Cluster Myelosuppression/Zytopenie wurden in der Phase-2-Kohorte häufig die PTs Thrombozytenzahl vermindert und Anämie (mit jeweils 42,9 %), sowie Neutrophilenzahl erniedrigt und Leukozytenzahl erniedrigt (mit jeweils 35,7 %) berichtet.
- Cluster Infusionsbedingte Reaktionen: Mindestens ein Ereignis aus dem Cluster Infusionsbedingte Reaktionen zeigte sich bei 42,9 % der Patientinnen und Patienten der Phase-2-Kohorte.  
Unter dem Cluster Infusionsbedingte Reaktionen wurden in der Phase-2-Kohorte häufig das PT Fieber (35,7 %) berichtet.
- Cluster Hepatotoxizität: Mindestens ein Ereignis aus dem Cluster Hepatotoxizität zeigte sich bei 42,9 % der Teilnehmenden der Phase-2-Kohorte.  
Unter dem Cluster Hepatotoxizität wurden in der Phase-2-Kohorte häufig die PTs AST erhöht (21,4 %) und ALT erhöht (17,9 %) berichtet. Häufig wurden in der Phase-2-Kohorte auch VOD-Ereignisse der PTs Venenverschlusskrankheit (14,3 %) und Leberkrankheit mit Venenokklusion (10,7 %) beobachtet.

- Cluster Infektionen: Mindestens ein Ereignis aus dem Cluster Infektionen zeigte sich bei 39,3 % der Teilnehmenden der Phase-2-Kohorte.  
Unter dem Cluster Infektionen wurden in der Phase-2-Kohorte häufig die PTs Rhinitis Sepsis (mit jeweils 7,1 %) berichtet.
- Cluster Blutungen: Mindestens ein Ereignis aus dem Cluster Blutungen zeigte sich bei 32,1 % der Patientinnen und Patienten der Phase-2-Kohorte.  
Unter dem Cluster Blutungen wurden in der Phase-2-Kohorte am häufigsten der PT Hämatom (14,3 %) beobachtet.
- Cluster Tumorlyse-Syndrom: Mindestens ein Ereignis aus dem Cluster Tumorlyse-Syndrom zeigte sich bei 17,9 % der Patientinnen und Patienten der Phase-2-Kohorte.  
Unter diesem Cluster wurde in der Phase-2-Kohorte einzig der PT Tumorlyse-Syndrom (17,9 %) berichtet.
- Cluster Entzündliche gastrointestinale Ereignisse: Mindestens ein Ereignis aus dem Cluster Entzündliche gastrointestinale Ereignisse zeigte sich bei 14,3 % der Kinder und Jugendlichen der Phase-2-Kohorte.  
Unter dem Cluster Entzündliche gastrointestinale Ereignisse wurde in der Phase-2-Kohorte häufig der PT Stomatitis (10,7 %) berichtet.
- Cluster Interstitielle Lungenerkrankungen: Mindestens ein Ereignis aus dem Cluster Interstitielle Lungenerkrankungen zeigte sich bei 3,6 % der Kinder und Jugendlichen der Phase-2-Kohorte.  
Unter dem Cluster Interstitielle Lungenerkrankungen wurde in der Phase-2-Kohorte einzig der PT Lungeninfiltration (3,6 %) berichtet.
- Cluster Sekundäre primäre Malignität: Mindestens ein Ereignis aus dem Cluster Sekundäre primäre Malignität zeigte sich bei 3,6 % der Patientinnen und Patienten der Phase-2-Kohorte.  
Unter dem Cluster Sekundäre primäre Malignität wurde in der Phase-2-Kohorte der PT Progression einer Neubildung (3,6 %) berichtet.
- Cluster Pankreatitis: Mindestens ein Ereignis aus dem Cluster Pankreatitis zeigte sich bei 3,6 % der Patientinnen und Patienten der Phase-2-Kohorte.  
Unter dem Cluster Pankreatitis wurde in der Phase-2-Kohorte der PT Amylase erhöht (3,6 %) berichtet.

#### 4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

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

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

Wie in Abschnitt 4.2.5.5 dargelegt, werden aufgrund der geringen Anzahl an Studienteilnehmenden und der damit verbundenen fehlenden Aussagekraft der Ergebnisse keine Subgruppenanalysen im Dossier präsentiert.

#### **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.*

Besponsa® ist indiziert als Monotherapie für die Behandlung von Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen ab 1 Jahr mit rezidivierter oder refraktärer CD22-positiver B-Vorläufer-ALL. Patientinnen und Patienten mit Ph<sup>+</sup> rezidivierter oder refraktärer B-Vorläufer-ALL sollten eine vorhergehende erfolglose Behandlung mit mindestens 1 TKI aufweisen. Bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten ist die Behandlung angezeigt beim ersten Rezidiv nach alloHSZT; nach jedem ersten Rezidiv bei Kindern und Jugendlichen mit VHR; nach einem zweiten oder weiteren Rezidiv; und bei denen mit refraktärer Erkrankung. Patientinnen und Patienten mit Ph<sup>+</sup> Erkrankung sollten alle relevanten BCR-ABL-gerichteten Behandlungsoptionen ausgeschöpft haben (1).

Das vorliegende Dossier befasst sich mit der Indikationserweiterung für Kinder und Jugendliche ab 1 Jahr mit r/r CD22-positiver B-Vorläufer ALL.

Aufgrund des einarmigen, offenen Studiendesigns werden die Studien ITCC-059 und INO-Ped-ALL-1 dem Evidenzlevel IV zugeordnet. Dabei wird von einem hohen Verzerrungspotenzial auf Studienebene ausgegangen, weshalb auf eine detaillierte Bewertung endpunktspezifischer Verzerrungen verzichtet wird. Studiendesign und Methodik sind im Anhang 4-E gemäß dem TREND-Statement dokumentiert. Die im vorliegenden Dossier dargestellten Ergebnisse sind aufgrund der Beteiligung deutscher Studienzentren, der Übereinstimmung der Patientencharakteristika mit epidemiologischen Daten sowie der Verwendung etablierter Therapien und patientenrelevanter Endpunkte auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Die Bewertung des Zusatznutzens von Inotuzumab ozogamicin erfolgt anhand patientenrelevanter Endpunkte, die sich auf die Dimensionen *Mortalität*, *Morbidität* und *Verträglichkeit* beziehen. Die Erhebungsinstrumente der jeweiligen Endpunkte werden in der Indikation allgemein akzeptiert und gelten als validiert (Abschnitt 4.2.5.2).

Im vorliegenden Modul 4A werden die Ergebnisse der pivotalen, einarmigen Phase-I/II-Zulassungsstudien ITCC-059 und INO-Ped-ALL-1 als bestverfügbare Evidenz deskriptiv dargestellt. Die untersuchten patientenrelevanten Endpunkte sind geeignet, um die Wirksamkeit und Sicherheit von Inotuzumab ozogamicin (Besponsa®) bei Kindern und Jugendlichen (ab 1 Jahr bis 17 Jahren) mit r/r B-Vorläufer-ALL zu belegen und einen therapeutisch relevanten Zusatznutzen für die Zielpopulation abzuleiten.

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

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

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

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

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

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

Die ALL ist die häufigste maligne Erkrankung im Kindesalter. Trotz einer günstigen Prognose bei der Erstdiagnose mit Heilungsraten von über 90 %, bleibt die Therapie der r/r ALL jedoch eine erhebliche Herausforderung (6). Etwa 20 % der Kinder erleiden ein Rezidiv, 2-3 % eine refraktäre Erkrankung – mit Heilungschancen von nur 30-40 % (7-9). Die HSZT bleibt die einzige potenziell kurative Therapieoption, vorausgesetzt, eine Remission kann erreicht und ein passender Spender identifiziert werden (10-18). Daher liegt der Fokus bei der Behandlung der r/r B-Vorläufer-ALL auf der gezielten und effektiven Induktion einer Remission, um die Möglichkeit einer potenziell kurativen alloHSZT zu eröffnen. (10, 19). Die derzeit verfügbaren therapeutischen Ansätze, darunter *Salvage*-Therapien mit Chemotherapie-Kombinationen, zeigen jedoch nur eine begrenzte Wirksamkeit. Die Behandlungsaussichten des konventionellen Therapieansatzes bleiben schlecht und der damit verbundene Zugang zur alloHSZT bleibt limitiert (9, 11, 20-26). Trotz intensiver *Salvage*-Chemotherapie liegt die Langzeit-Überlebensrate von Kindern mit rezidivierter ALL nur bei etwa 40 % (7, 27-29). Besonders entscheidend für eine Verbesserung der Überlebensprognose bleibt das Erreichen einer MRD-Negativität vor Transplantation (30). Viele Kinder und Jugendliche können jedoch aufgrund von Begleiterkrankungen, fehlenden Spendern oder fortgeschrittener Erkrankung nicht transplantiert werden (10-18, 31, 32). Daraus ergibt sich ein dringender Bedarf an alternativen Therapieansätzen wie Immun- oder Gentherapien, die eine langanhaltende Remission ermöglichen könnten.

Die verfügbaren Behandlungsoptionen, insbesondere hochdosierte Chemotherapien, sind komplex und gehen teils mit erheblichen Nebenwirkungen einher (33-40). Zudem können die durch Chemotherapie verursachten Schäden teilweise dauerhaft sein, was insbesondere bei Kindern und Jugendlichen schwerwiegende Folgen haben kann (41, 42). In Verbindung mit dem polysymptomatischen und vulnerablen Zustand der Kinder sind die Chemotherapie-assoziierten Nebenwirkungen mit einem verlängerten stationären Aufenthalt verbunden. Dies kann die ohnehin stark eingeschränkte Lebensqualität der Kinder und Jugendlichen zusätzlich negativ beeinflussen und stellt eine hohe Belastung für die gesamte Familie der Kinder und Jugendlichen dar (41, 43). Vor diesem Hintergrund ist der Bedarf an alternativen Therapieoptionen, die therapieassoziierte Toxizitäten und dauerhafte therapieassoziierte Schädigungen vermeiden, hoch.

Biomarkerbasierte Therapien bilden die Grundlage für eine individualisierte und zielgerichtete Behandlung der r/r B-Vorläufer-ALL. Im Vergleich zu konventionellen *Salvage*-Regimen zeichnen sich diese Ansätze durch eine hohe Wirkungsspezifität bei gleichzeitig vertretbarer systemischer Toxizität aus, wobei insbesondere die dauerhaften Schädigungen durch die Chemotherapie vermieden werden können. Bei zielgerichteten Therapien wie Inotuzumab ozogamicin ist durch die vertretbare Toxizität von einer ambulanten Behandlung auszugehen, wohingegen intensive Chemotherapien stationär erfolgen (112). Zielgerichtete Therapien sind somit essenziell, um den Bedarf an präzisionsmedizinischen Ansätzen mit hoher Spezifität und geringer Toxizität in dieser vulnerablen Patientenpopulation zu decken.

CD19-gerichtete Therapien haben zu einer deutlichen Verbesserung der Überlebensraten bei r/r B-Vorläufer-ALL geführt. Dennoch sprechen etwa 10-20 % der Patientinnen und Patienten nicht auf diese Ansätze an (113, 114). Ein weiteres Problem zielgerichteter Therapien ist der mögliche Verlust von Antigenen auf der Oberfläche der Leukämiezellen. Bis zu 30 % der Kinder und Jugendlichen entwickeln nach einer CD19-gerichteten Therapie eine CD19-negative Rezidiv-ALL (115-117). Für diese Kinder und Jugendlichen stehen bisher keine weiteren zielgerichteten Optionen zur Verfügung, sodass hochtoxische Chemotherapieregime zum Einsatz kommen müssen, die oft nur eine begrenzte Remissionsdauer bieten. Der therapeutische Bedarf an sicheren, wirksamen und für pädiatrische Patienten und Patientinnen zugelassenen Wirkstoffen, die die Mortalität und Morbidität der Kinder und Jugendlichen mit r/r ALL senken, ist damit sehr hoch.

Der medizinische Nutzen und medizinische Zusatznutzen von Inotuzumab ozogamicin gilt durch die Zulassung gemäß § 35a SGB V Abs. 1 Satz 10 Halbs. 2 SGB V, als belegt. Die Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Inotuzumab ozogamicin im zugelassenen Anwendungsgebiet basiert auf den pivotalen Zulassungsstudien ITCC-059 und INO-Ped-ALL-1. Die ITCC-059-Studie ist eine multizentrische, europäische, einarmige, multikohortenbasierte und offene Phase-I/II-Studie. Die INO-Ped-ALL-1-Studie wurde ebenfalls als einarmige, offene, multizentrische Studie konzipiert, jedoch ausschließlich in Japan durchgeführt.

In der nachfolgenden Tabelle 4-84 werden die Ergebnisse für jeden patientenrelevanten Endpunkt zusammengefasst und das Ausmaß des Zusatznutzens anhand dieser Ergebnisse bestimmt.

Die Ergebnisse der Studien werden auch im Kontext der Phase-III-Studie INO-VATE ALL diskutiert, in der die Wirksamkeit und Sicherheit von Inotuzumab ozogamicin im Vergleich zur Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes bei Erwachsenen mit r/r B-Vorläufer-ALL untersucht wurde. Auf Grundlage der Daten aus der INO-VATE ALL-Studie hat der G-BA für Erwachsene mit CD22-positiver r/r B-Vorläufer-ALL, die eine vorhergehende erfolglose Behandlung mit mindestens 1 TKI aufweisen, einen geringen Zusatznutzen von Inotuzumab ozogamicin festgestellt (44).

Im vorliegenden Dossier werden aus der ITCC-059-Studie nur Ergebnisse von denjenigen Kindern und Jugendlichen dargestellt, die mit Inotuzumab ozogamicin in einer Dosis von 1,8 mg/m<sup>2</sup> KOF entsprechend den Angaben in der Fachinformation behandelt wurden. Dies betrifft einen Teil der Patientinnen und Patienten in Stratum 1A (N=13) sowie alle Patientinnen und Patienten in der Phase 2-Kohorte (N=28).

Die Daten aus dem Supplemental Clinical Study Report (sCSR) mit fortgesetztem Follow-up (24 Monate) zum Datenschnitt vom 31.07.2025 bestätigen die im CSR berichteten Wirksamkeits- und Sicherheitsprofile. Es wurden keine neuen Sicherheitsrisiken identifiziert. Alle Unterschiede in der UE-Inzidenz sind durch die längere Nachbeobachtungszeit erklärbar. Die Bewertung des medizinischen Nutzens und des Zusatznutzens bleibt somit unverändert.

Tabelle 4-84: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse zum Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Inotuzumab ozogamicin (Studie ITCC-059 und INO-Ped-ALL-1)

| Endpunkt                                                                                                        | Studien                                            |                                                          |                                              | Zusatznutzen<br>Ausmaß und<br>Wahrscheinlichkeit |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|----------------------------------------------|--------------------------------------------------|
|                                                                                                                 | ITCC-059<br>Stratum 1A <sup>a</sup><br>(N = 13)    | ITCC-059<br>Phase-2-Kohorte <sup>a</sup><br>(N = 28)     | INO-Ped-ALL-1<br>Gesamtpopulation<br>(N = 6) |                                                  |
| Mortalität                                                                                                      |                                                    |                                                          |                                              |                                                  |
| Gesamtüberleben (OS)                                                                                            |                                                    |                                                          |                                              | Nicht<br>quantifizier-<br>barer<br>Zusatznutzen  |
| Mediane Zeit bis zum Tod<br>in Monaten <sup>b</sup> ,<br>(%) [95 %-KI] <sup>f</sup>                             | 38,2 [4,8;<br>Nicht schätzbar]                     | 14,8 [4,2;<br>Nicht schätzbar]                           | Nicht schätzbar <sup>c</sup>                 |                                                  |
| Überlebensrate nach ca.<br>6 Monaten <sup>d</sup> ,<br>(%) [95 %-KI] <sup>e</sup>                               | 76,2 [42,7; 91,7]                                  | 64,3 [43,8; 78,9]                                        | 83,3 [27,3; 97,5]                            |                                                  |
| Morbidität                                                                                                      |                                                    |                                                          |                                              |                                                  |
| Komplette Remissionsrate                                                                                        |                                                    |                                                          |                                              | Nicht<br>quantifizier-<br>barer<br>Zusatznutzen  |
| Patientinnen und Patienten<br>mit CR/CRi,<br>n/N (%) [95 %-KI] <sup>f</sup>                                     | 11/13 (84,6)<br>[-] <sup>m</sup>                   | 21/28 (75,0)<br>[-] <sup>m</sup>                         | 5/6 (83,33)<br>[35,88; 99,58]                |                                                  |
| Gesamtansprechrates                                                                                             |                                                    |                                                          |                                              |                                                  |
| Patientinnen und Patienten<br>mit CR/CRi/CRp, n/N (%)<br>[95 %-KI] [90 %-KI] <sup>f</sup><br>Einseitiger p-Wert | 11/13 (84,6)<br>[54,6; 98,1]<br>[59,0; 97,2]<br>_h | 22/28 (78,6)<br>[59,0; 91,7]<br>[62,0; 90,2]<br>< 0,0001 | _g                                           |                                                  |
| Partielles Ansprechen (PR)                                                                                      |                                                    |                                                          |                                              |                                                  |
| Patientinnen und Patienten<br>mit PR, n/N (%)                                                                   | 0/13 (0,0)                                         | 3/28 (10,7)                                              | 0/6 (0,0)                                    |                                                  |
| MRD-Negativitätsrate <sup>i</sup>                                                                               |                                                    |                                                          |                                              |                                                  |
| Patientinnen und Patienten<br>mit MRD-Negativität,<br>n/N (%) [95 %-KI] <sup>f</sup>                            | 9/11 (81,8)<br>[48,2; 97,7]                        | 19/22 (86,4)<br>[65,1; 97,1]                             | 3/5 (60,00)<br>[14,66; 94,73]                |                                                  |
| Dauer des Ansprechens (DOR)                                                                                     |                                                    |                                                          |                                              |                                                  |
| Dauer des Ansprechens<br>(Monate) der Patientinnen<br>und Patienten,<br>Median [95 %-KI] <sup>j</sup>           | 13,9<br>[3,9; Nicht<br>schätzbar]                  | 7,6<br>[3,3; Nicht<br>schätzbar]                         | _g                                           |                                                  |
| Direkte HSZT-Rate                                                                                               |                                                    |                                                          |                                              |                                                  |
| Patientinnen und Patienten<br>die nach der<br>Studienbehandlung eine<br>HSZT erhielten, n/N (%)                 | 5/13 (38,5)                                        | 18/28 (64,3)                                             | 3/6 (50,0)                                   |                                                  |

| Endpunkt                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Studien                                         |                                                      |                                              | Zusatznutzen<br>Ausmaß und<br>Wahrscheinlichkeit |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|------------------------------------------------------|----------------------------------------------|--------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | ITCC-059<br>Stratum 1A <sup>a</sup><br>(N = 13) | ITCC-059<br>Phase-2-Kohorte <sup>a</sup><br>(N = 28) | INO-Ped-ALL-1<br>Gesamtpopulation<br>(N = 6) |                                                  |
| Ereignisfreies Überleben (EFS)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                 |                                                      |                                              | Nicht<br>quantifizier-<br>barer<br>Zusatznutzen  |
| Ereignisfreies Überleben (Monate) der Patientinnen und Patienten, Median [95 %-KI] <sup>j</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                    | 14,2<br>[2,1; Nicht<br>schätzbar]               | 6,7<br>[2,6; 13,5]                                   | - <sup>g</sup>                               |                                                  |
| Kumulative Inzidenz von Nichtansprechen oder Rezidiv (CIR) <sup>k</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                 |                                                      |                                              |                                                  |
| CIR von Patientinnen und Patienten, % [95 %-KI] <sup>l</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 48,72<br>[18,41; 73,67]                         | 42,86<br>[24,07; 60,41]                              | - <sup>g</sup>                               |                                                  |
| Verträglichkeit                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                 |                                                      |                                              |                                                  |
| UE – Gesamtraten                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                 |                                                      |                                              |                                                  |
| UE jeglichen Schweregrads, n/N (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 13/13 (100,0)                                   | 28/28 (100,0)                                        | 6/6 (100,0)                                  | Nicht<br>quantifizier-<br>barer<br>Zusatznutzen  |
| Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3), n/N (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 13/13 (100,0)                                   | 26/28 (92,8)                                         | 5/6 (83,3)                                   |                                                  |
| SUE, n/N (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 8/13 (61,5)                                     | 17/28 (60,7)                                         | 3/6 (50,0)                                   |                                                  |
| UE, die zum Therapieabbruch führten, n/N (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 6/13 (46,2)                                     | 4/28 (14,3)                                          | 1/6 (16,7)                                   |                                                  |
| UE von besonderem Interesse, n/N (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 13/13 (100,0)                                   | 28/28 (100,0)                                        | - <sup>n</sup>                               |                                                  |
| Datenschnitt ITCC-059: Stratum 1A: 30.09.2022; Phase-2-Kohorte: 07.10.2022<br>Datenschnitt INO-Ped-ALL-1: 08.02.2021                                                                                                                                                                                                                                               |                                                 |                                                      |                                              |                                                  |
| a: Die zur Nutzenbewertung in Abschnitt 4.3.2.3.3 dargestellten Ergebnisse beziehen sich auf die Studienpopulation gemäß Zulassung. Diese umfasst Patientinnen und Patienten aus Stratum 1A und der Phase-2-Kohorte, die mit Inotuzumab ozogamicin in einer Dosis von 1,8 mg/m <sup>2</sup> KOF entsprechend den Angaben in der Fachinformation behandelt wurden.  |                                                 |                                                      |                                              |                                                  |
| b: Das mediane OS wurde über die Kaplan-Meier Methode, sowie das dazugehörige KI über die Brookmeyer- und Crowley-Methode ermittelt.                                                                                                                                                                                                                               |                                                 |                                                      |                                              |                                                  |
| c: Aufgrund der geringen Anzahl an Teilnehmenden sowie der wenigen (bzw. fehlenden) Todesfälle in der INO-Ped-ALL-1 Studie war es nicht möglich, den 75. Perzentil-, Median- oder 25. Perzentilwert der Zeit bis zum Todesfall zu schätzen. Die begrenzte Datenlage erlaubt somit keine statistisch fundierte oder aussagekräftige Schätzung der Überlebenszeiten. |                                                 |                                                      |                                              |                                                  |
| d: Die Überlebensrate wurde in der ITCC-059 Studie nach 6 Monaten und in der INO-Ped-ALL-1 Studie nach 180 Tagen angegeben.                                                                                                                                                                                                                                        |                                                 |                                                      |                                              |                                                  |
| e: KI wird unter Verwendung einer Log-(Log-)Transformation nach der Greenwood-Formel berechnet.                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                 |                                                      |                                              |                                                  |
| f: KI berechnet nach der exakten (Clopper-Pearson-) Methode auf Basis der Binomialverteilung.                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                 |                                                      |                                              |                                                  |
| g: In der INO-Ped-ALL-1 Studie wurden keine Daten zu den Endpunkten Gesamtansprechen, DOR, EFS und CIR erhoben.                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                 |                                                      |                                              |                                                  |
| h: Der einseitige p-Wert wurde für Stratum 1A nicht berechnet.                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                 |                                                      |                                              |                                                  |
| i: MRD-Negativität wird gemäß RQ-PCR definiert als < 1x10 <sup>-4</sup> leukämische Blasten pro kernhaltiger Zelle.                                                                                                                                                                                                                                                |                                                 |                                                      |                                              |                                                  |
| j: Median und KI bestimmt nach der Brookmeyer-Crowley-Log(-Log)-Transformationsmethode                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                 |                                                      |                                              |                                                  |
| k: CIR am Ende von Monat 12                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                 |                                                      |                                              |                                                  |



| Endpunkt                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Studien                                         |                                                      |                                              | Zusatznutzen<br>Ausmaß und<br>Wahrscheinlichkeit |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|------------------------------------------------------|----------------------------------------------|--------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | ITCC-059<br>Stratum 1A <sup>a</sup><br>(N = 13) | ITCC-059<br>Phase-2-Kohorte <sup>a</sup><br>(N = 28) | INO-Ped-ALL-1<br>Gesamtpopulation<br>(N = 6) |                                                  |
| l: KI bestimmt basierend auf der Delta-Methode unter Verwendung eine Log(-log)-Transformation<br>m: Das KI wurde nicht berechnet, da der prozentuale Anteil post hoc basierend auf der Anzahl der Ereignisse bestimmt wurde.<br>n: In der INO-Ped-ALL-1 Studie wurde keine Gesamtrate der UEs von besonderem Interesse erfasst.<br>CIR: Kumulative Inzidenz von Nichtansprechen oder Rezidiv; CR: Komplette Remission; CRi: Komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Regeneration; CRp: Komplette Remission mit unvollständiger Thrombozyten Erholung; CTCAE: <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> ; DOR: Dauer es Ansprechens; EFS: Ereignisfreies Überleben; HSZT: Hämatopoetische Stammzelltransplantation; KI: Konfidenzintervall; MRD: Minimale Resterkrankung; n: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl eingeschlossener Patientinnen und Patienten in der Analyse; PR: Partielles Ansprechen; RQ-PCR: <i>Real-time quantitative Polymerase Chain Reaction</i> |                                                 |                                                      |                                              |                                                  |

## Zusammenfassung der Ergebnisse

Da es sich bei den Zulassungsstudien ITCC-059 und INO-Ped-ALL-1 um einarmige Studien handelt, erfolgt die Ergebnisdarstellung in deskriptiver Form.

Im vorliegenden Dossier werden aus der ITCC-059-Studie nur Ergebnisse aus Stratum 1A der ITCC-059-Studie von denjenigen Kindern und Jugendlichen dargestellt, welche die Patientinnen und Patienten umfassen, die mit Inotuzumab ozogamicin in einer Dosis von 1,8 mg/m<sup>2</sup> KOF entsprechend den Angaben in der Fachinformation behandelt wurden. Dies betrifft einen Teil der Patientinnen und Patienten in Stratum 1A (N=13) sowie alle Patientinnen und Patienten in der Phase 2-Kohorte (N=28).

## Mortalität

### Gesamtüberleben (OS)

Die r/r B-Vorläufer-ALL ist eine lebensbedrohliche Erkrankung, bei der das Überleben der Patientinnen und Patienten entscheidend von einer schnellen und wirksamen Therapie abhängt. In diesem Kontext ist das OS ein zentraler klinischer Endpunkt zur Bewertung des langfristigen Behandlungserfolgs. Trotz Fortschritten in der Primärtherapie beträgt die 3-Jahres-Überlebensrate von Kindern unter *Salvage*-Therapien 62,3 % (medianes Follow-Up: 3,4 Jahre). Bei Kindern, die nach der ersten *Salvage*-Therapie keine Remission erreichen, liegt die 3-Jahres-Überlebensrate mit 46,4 % deutlich niedriger (118).

In den relevanten Kohorten der ITCC-059-Studie befanden sich mehr als 50 % der Kinder und Jugendlichen bereits im Zweiten oder höheren Rezidiv. In Stratum 1A der ITCC-059-Studie wurde ein medianes OS von 38,2 Monaten [95 %-KI: 4,8, NE] bei Kindern und Jugendlichen beobachtet (Tabelle 4-49). In der Phase-2-Kohorte der ITCC-059-Studie betrug das mediane OS 14,8 Monate [95 %-KI: 4,2, NE] (Tabelle 4-49) und ist damit im Vergleich zu anderen Rezidivtherapien bei Erwachsenen länger (6, 21).

Diese Ergebnisse weisen darauf hin, dass Kinder und Jugendliche unter der Behandlung mit Inotuzumab ozogamicin eine langanhaltende Krankheitskontrolle und ein potenziell längeres Überleben erzielen können als unter der Behandlung mit Chemotherapien.

Die Überlebensrate nach 6 Monaten betrug in Stratum 1A der ITCC-059-Studie 76,2 % [95 %-KI: 42,7; 91,7]. In der Phase-2-Kohorte der ITCC-059-Studie betrug die Überlebensrate nach 6 Monaten 64,3 % [95 %-KI: 43,8; 78,9] (Tabelle 4-84). In der Gesamtpopulation der INO-Ped-ALL-1-Studie wurde eine Überlebensrate an Tag 180 von 83,3 % [95 %-KI: 27,3; 97,5] beobachtet (Tabelle 4-49), was die potenzielle Wirksamkeit von Inotuzumab ozogamicin in dieser Hochrisikogruppe nahelegt. Besonders hervorzuheben sind die Ergebnisse der HSZT-Subgruppe, in der eine Überlebensrate an Tag 180 von 100,0 % (95 %-KI: 100,0; 100,0) berichtet wurde. Alle Kinder und Jugendlichen der HSZT-Gruppe lebten zum Zeitpunkt des Datenschnitts, ohne ein Rezidiv zu erleiden (Anhang 4-G).

Im Vergleich dazu zeigen die Ergebnisse der INO-VATE-ALL-Studie, in der die Wirksamkeit und Sicherheit von Inotuzumab ozogamicin gegenüber einer Behandlung gemäß Chemotherapie nach Maßgabe des Prüfarztes bei Erwachsenen mit r/r B-Vorläufer-ALL untersucht wurde, ein OS von 7,7 Monaten [95 %-KI: 6,0; 9,2]. Dies ist statistisch signifikant [HR [95 %-KI]: 0,770 [0,599 ; 0,990];  $p = 0,0407$ ] höher als das OS von 6,7 Monaten [95 %-KI: 4,9; 8,3] bei einer Behandlung gemäß Chemotherapie nach Maßgabe des Prüfarztes (119). In der Nutzenbewertung kam der G-BA zu dem Schluss, dass die Behandlung mit Inotuzumab ozogamicin gegenüber einer Chemotherapie zu einem Vorteil beim OS bei Erwachsenen führt. Dieser Vorteil wurde als relevant und mehr als nur geringfügig eingestuft (44). Das mediane OS unter Behandlung mit Inotuzumab ozogamicin ist bei Kindern und Jugendlichen höher als bei Erwachsenen. Dieser Unterschied könnte auf altersbedingte Faktoren sowie Unterschiede in der Pathophysiologie, den Patientencharakteristika der untersuchten Populationen zurückzuführen sein. Erwachsene Patientinnen und Patienten mit r/r B-Vorläufer-ALL weisen häufig eine höhere Krankheitslast, eine stärkere Vorbehandlung und eine geringere Regenerationsfähigkeit des Knochenmarks auf, was möglicherweise zu einem schlechteren Therapieerfolg beiträgt (120).

Ein Abgleich mit Daten aus Studien, die Kinder und Jugendliche mit intensiver Vorbehandlung einschließen, macht deutlich, dass das unter Inotuzumab ozogamicin Monotherapie erzielte mediane OS von 38,2 Monaten (Stratum 1A) bzw. 14,8 Monaten (Phase-2-Kohorte) in der ITCC-059-Studie, besonders in der vulnerablen Patientengruppe mit r/r B-Vorläufer-ALL, als hoch einzustufen ist. Im Vergleich zu anderen Therapien in dem Anwendungsgebiet, die lediglich ein medianes OS zwischen 3,3 und 7,5 Monaten berichten, ermöglicht die Behandlung mit Inotuzumab ozogamicin eine deutlich langanhaltendere Krankheitskontrolle und ein verlängertes Überleben (121, 122). Dies unterstreicht das Potenzial dieser Therapieoption gerade für Kinder und Jugendliche mit einem hohen Rezidiv-Risiko und einer fortgeschrittenen Krankheitsgeschichte.

## ***Morbidität***

### *Komplette Remissionsrate*

Die komplette Remissionsrate (CR + CRi) stellt einen prognostischen Faktor für die Wirksamkeit von Therapien bei Kindern und Jugendlichen mit r/r B-Vorläufer-ALL dar. Eine hohe Remissionsrate ist relevant, da sie die Voraussetzung für potenziell kurative Therapien wie eine alloHSZT schaffen und die Überlebenswahrscheinlichkeit deutlich verbessern kann (13, 53). Zudem wird die Erfassung dieses Endpunkts für die Behandlung von Erwachsenen mit Ph- r/r ALL durch den G-BA auf Grundlage der anerkannten Standards internationaler Leitlinien als valide eingeschätzt (49).

In Stratum 1A der ITCC-059-Studie wurde eine komplette Remissionsrate von 84,6 % erzielt, wobei alle 11 Patientinnen und Patienten in Remission eine CR erreichten. In der Phase-2-Kohorte erreichten 21 von 28 Patientinnen und Patienten (75,0 %) eine CR oder CRi, wobei 18 (64,3 %) eine CR und 3 (10,7 %) eine CRi erzielten (Tabelle 4-52).

In der INO-Ped-ALL-1-Studie erreichten 5 Kinder und Jugendliche (83,33 %) eine CR oder CRi. Von diesen 5 Patientinnen und Patienten erzielten 4 (66,67 %) eine CR, während 1 Teilnehmender (16,67 %) eine CRi erreichte (Tabelle 4-52).

Ergebnisse aus der INO-VATE-ALL Studie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit r/r B-Vorläufer-ALL zeigen, dass 73,2 % der adulten Teilnehmenden eine CR oder CRi unter Behandlung mit Inotuzumab ozogamicin erreichen. Im Vergleich dazu erreichen nur 30,9 % der Erwachsenen eine CR oder CRi unter Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes (119). Die in den Studien ITCC-059 und INO-Ped-ALL-1 beobachteten Remissionsraten (75,0 - 83,33 %) bei Kindern und Jugendlichen, welche mit Inotuzumab ozogamicin behandelt wurden, sind mit denen aus der Studie bei Erwachsenen vergleichbar.

Daten zur CD19-gerichteten Bi-specific T-cell engager (BiTE)-Therapie bei pädiatrischen r/r B-ALL Patientinnen und Patienten zeigen in einer Phase-I/II-Studie eine CR-Rate von 39 % (122). Für Kinder und Jugendliche mit einem rezidiven oder refraktären Krankheitsverlauf der ALL, die mit konventionellen Chemotherapie Regimen behandelt werden, wird eine Remissionsrate von 40 - 45 % nach zwei oder nachfolgenden Rezidiven bzw. refraktärem Verlauf berichtet (55, 123). Die komplette Remissionsraten aus den Studien ITCC059 und INO-Ped-ALL-1 können somit als vergleichsweise hoch eingestuft werden. Die hohen Remissionsraten und die konsistenten Ergebnisse in verschiedenen Studienpopulationen verdeutlichen das Potenzial von Inotuzumab ozogamicin, die schwer vorerkrankten Kinder und Jugendlichen, trotz ihrer medizinischen Vorgeschichte der Therapieresistenz, in eine tiefe Remission zu bringen.

### *Gesamtansprechrates*

Die Gesamtansprechrates beschreibt den Anteil der Patientinnen und Patienten, bei denen auf eine Therapie eine CR, eine CRi oder eine CRp eintritt (59). Sie ist ein zusammengesetzter Endpunkt, der verwendet wird, um die Wirksamkeit einer Behandlung zu bewerten.

Im Rahmen der ITCC-059-Studie wurde eine Gesamtansprechrates von 84,6 % in Stratum 1A und 78,6 % in der Phase-2-Kohorte dokumentiert (Tabelle 4-55). Damit wurde das primäre Studienziel in der Phase-2-Kohorte erreicht, eine CR/CRi/CRp-Rates nachzuweisen, die signifikant höher als die Nullhypothesenrates von 30 % ist (p-Wert < 0,0001).

Die beobachteten hohen Ansprechrates verdeutlichen das Potenzial von Inotuzumab ozogamicin für die nachhaltige Kontrolle der Erkrankung bei r/r B-Vorläufer-ALL. Durch die signifikant höheren Remissionsrates im Vergleich zur erwarteten Nullhypothesenrates liefert das Arzneimittel nicht nur Hinweise auf eine effektive Krankheitskontrolle, sondern schafft auch die Grundlage für die kurative alloHSZT. Angesichts der begrenzten therapeutischen Alternativen in dieser vulnerablen Patientengruppe unterstützen diese Erkenntnisse die Einordnung von Inotuzumab ozogamicin als neue effektive Therapieoption, die das Therapiespektrum der Immunologika für die Behandlung der pädiatrischen r/r B-Vorläufer-ALL erweitert.

### *Partielles Ansprechen*

Jedes Ausmaß eines Ansprechens, einschließlich eines PR, ist grundsätzlich für die Patientinnen und Patienten von Bedeutung, da es die Therapieentscheidung des behandelnden Arztes maßgeblich beeinflusst und prädiktiv für die Unterbindung der Krankheitsprogression steht.

In der ITCC-059-Studie wurden die PR-Rates wie folgt berichtet: 0/13 (0,0 %) in Stratum 1A und 3/28 (10,7 %) in der Phase-2-Kohorte. In der Gesamtpopulation der INO-Ped-ALL-1-Studie wiesen wiederum 0/6 (0,0 %) der Kinder und Jugendliche ein partielles Ansprechen auf. Die geringen PR-Rates sind im Kontext der hohen Ansprechrates (Gesamtansprechen bzw. komplette Remission) und der spezifischen Definitionen des PR zu interpretieren. Die hohe Gesamtansprechrates unter der Therapie mit Inotuzumab ozogamicin, führt dazu, dass nur wenige Patientinnen und Patienten die Kriterien für ein PR erfüllen. Die hohe Wirksamkeit der Behandlung bewirkt eine umfassende Reduktion der Krankheitslast, sodass die Mehrheit der Kinder und Jugendlichen ein besseres Ansprechen (CR/CRi/CRp) als ein partielles Ansprechen und/oder eine molekulare Remission (MRD-Negativität) erreicht, für die deutlich strengere Kriterien als für ein PR erfüllt sein müssen. Dies erklärt die geringen PR-Rates und unterstreicht die Effektivität von Inotuzumab ozogamicin.

Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse, dass ein PR in der vorliegenden Patientenpopulation aufgrund der hohen Wirksamkeit von Inotuzumab ozogamicin nur selten beobachtet wird. Dieses seltene Auftreten ist jedoch im Kontext der insgesamt hohen Ansprechrates (CR/CRi/CRp) der Therapie als ein weiterer Hinweis auf deren Effektivität zu werten.

### *MRD-Negativitätsrate*

Die MRD-Diagnostik hat sich als wesentliches diagnostisches Verfahren in der Therapieüberwachung der ALL etabliert. Dieser Befund, bei dem mittels hochsensibler molekulargenetischer oder immunologischer Verfahren keine leukämischen Zellen mehr nachweisbar sind, ist Ausdruck eines tiefen Ansprechens auf die antileukämische Behandlung (48, 52, 65). Er ist eng mit einer verbesserten Langzeitprognose verknüpft, was sich in einer Verlängerung der Lebensdauer und einer Verringerung der Morbidität abbilden kann (56, 67, 68).

Insbesondere im Kontext einer alloHSZT ist der MRD-Status vor Transplantation von hoher klinischer Relevanz. Eine MRD-Negativitätsrate vor der Transplantation ist mit einer deutlich günstigeren Prognose verbunden, die sich in einem geringeren Rezidivrisiko und einer Verlängerung des Überlebens manifestiert, wohingegen der Nachweis verbliebener Leukämiezellen vor der Transplantation mit schlechteren Therapieergebnissen assoziiert ist (6, 18, 124).

Die MRD-Diagnostik ist ein fester Bestandteil der Regelversorgung für ALL-Patientinnen und -Patienten in Deutschland und dient sowohl der Verlaufsbeurteilung während der Therapie als auch der Nachsorge zur Früherkennung von Rezidiven (18, 66). Die Erhebung der MRD-Negativitätsrate erfolgt gemäß international etablierten Leitlinien und Validierungsstandards, wodurch eine hohe methodische Qualität und Vergleichbarkeit der Ergebnisse gewährleistet ist (6, 48, 52, 64, 65).

Die MRD-Negativitätsraten der ITCC-059-Studiengruppen (Stratum 1A: 81,8 % [95 %-KI: 48,2; 97,7]; Phase-2-Kohorte: 86,4 % [95 %-KI: 65,1; 97,1]) sind auf vergleichbarem hohem Niveau und weisen auf eine konsistente und hohe Effektivität von Inotuzumab ozogamicin bei Kindern und Jugendlichen hin (Tabelle 4-61). Diese Ergebnisse zeigen eine hohe Übereinstimmung mit den Ergebnissen der INO-VATE ALL-Studie. Dort wurde bei 76,7 % der Patientinnen und Patienten eine MRD-Negativität erreicht. Die unter Inotuzumab ozogamicin erzielte MRD-Negativitätsrate überschreitet die im Rahmen der Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes festgestellte Rate von 38,0 %, was ein überlegenes Eliminationspotenzial leukämischer Restzellen indiziert (119). Die Ergebnisse aus der INO-Ped-ALL-1-Studie (60,0 % [95 %-KI: 14,66; 94,73]) zeigen im Vergleich niedrigere Werte, wobei die geringere Patientenzahl zu einer geringen Aussagesicherheit der Ergebnisse führt (Tabelle 4-61).

Die MRD-Negativitätsraten in einer Studie bei Kindern, die mit einem CD19-gerichteten BiTE behandelt wurden, beliefen sich auf 90,6 %, während im Vergleichsarm mit Hochrisiko-Konsolidierung 3 (*High-risk Consolidation 3*, HC3)-basierter Chemotherapie eine MRD-Negativitätsrate von 54 % beobachtet wurde (125). Diese Werte sind vergleichbar mit den Ergebnissen der ITCC-059-Studiengruppen (81,8 % [95 %-KI: 48,2; 97,7] und (86,4 % [95 %-KI: 65,1; 97,1]) (Tabelle 4-61).

Demnach weist die aktuelle Datenlage auf das Potenzial von Inotuzumab ozogamicin hin, bei Kindern und Jugendlichen eine effektive Reduktion der MRD zu bewirken und bestätigt damit den therapeutischen Nutzen in dieser Indikation.

Insgesamt weisen die vorliegenden Daten darauf hin, dass Inotuzumab ozogamicin zu einer hohen MRD-Negativitätsrate beiträgt und somit das Potenzial trägt, eine Verbesserung des Gesundheitszustandes, eine Verlängerung der Lebensdauer sowie eine langfristige Krankheitskontrolle bei Kindern und Jugendlichen mit r/r B-Vorläufer-ALL zu ermöglichen.

#### *Direkte HSZT-Rate*

Wie zuvor dargelegt, stellt die HSZT für Patientinnen und Patienten mit einer r/r B-Vorläufer-ALL die einzige potenziell kurative Therapieoption dar. Dementsprechend ist das Erreichen der Transplantationsfähigkeit von hoher patientenrelevanter Bedeutung (9, 13, 14, 18, 20, 50). Bei der Einordnung der Ergebnisse ist zu berücksichtigen, dass trotz Erreichens der Transplantationsfähigkeit bei einigen Kindern und Jugendlichen aufgrund fehlender geeigneter Spender keine HSZT durchgeführt werden kann (126). Im Rahmen der Studien ITCC-059 konnten 5 Kinder und Jugendliche in Stratum 1A (38,5 %) und 18 Kinder und Jugendliche der Phase-2-Kohorte (64,3 %) sowie 3 Teilnehmende aus der INO-Ped-ALL-1-Studie (50 %) einer konsolidierenden HSZT nach der Behandlung mit Inotuzumab ozogamicin zugeführt werden (Tabelle 4-67).

Die Wiederherstellung eines stabilen Remissionsstatus stellt eine Grundvoraussetzung für die Durchführung einer HSZT bei Kindern und Jugendlichen dar. Inotuzumab ozogamicin ermöglicht durch die Erzielung einer hohen Gesamtansprechrate (ITCC-059: Stratum 1A 84,6 %, Phase-2-Kohorte 78,6 %) sowie einer hohen kompletten Remissionsrate (ITCC-059: Stratum 1A 84,6 %, Phase-2-Kohorte 75,0 %; INO-Ped-ALL-1: Gesamtpopulation 83,3 %) und das Erreichen eines MRD-negativen Status bei einem signifikanten Anteil der Patientinnen und Patienten (ITCC-059: Stratum 1A 81,8 %, Phase-2-Kohorte 86,4 %; INO-Ped-ALL-1: Gesamtpopulation 60,0 %) den kurativen Therapiepfad für diese schwer zu behandelnde Patientengruppe. Das Erreichen einer MRD-Negativität vor der HSZT resultiert in einer signifikanten Verbesserung der Überlebensprognose (30). Zugleich wird die Krankheitslast vor der Transplantation erheblich reduziert, was mit einer verbesserten Prognose post-HSZT assoziiert ist (9, 20, 21, 78, 79).

Auch die vorläufigen berichteten Daten der Kohorte 3 der ITCC-059-Studie zeigen, dass Inotuzumab ozogamicin bei Kindern und Jugendlichen mit sehr hohem Rezidivrisiko im ersten Rückfall (VHR-Erstrezidiv) eine substanzielle Remissionsinduktion ermöglicht. Nach dem ersten Behandlungszyklus wurde bei 25 von 37 VHR-Patientinnen und -Patienten (67,6 %) ein Ansprechen (CR/CRi/CRp) dokumentiert. Von diesen angesprochenen Kindern und Jugendlichen erreichten 72 % eine MRD-Negativität.

Ein zentraler klinischer Nutzen ergibt sich daraus, dass die Behandlung mit Inotuzumab ozogamicin, in dieser besonders vulnerablen pädiatrischen Population, bei einem großen Anteil der VHR-Patientinnen und -Patienten (n=16) eine HSZT als Konsolidierungstherapie ermöglichte. In dieser transplantierten Untergruppe zeigten sich deutlich bessere klinische

Ergebnisse mit einer 1-Jahres-EFS von 87,5 % und einer 1-Jahres-Gesamtüberleben von 86,5 % verglichen mit der Gesamtpopulation (EFS 47,3 %, Gesamtüberleben 60,7 %). Diese Daten unterstreichen weiter die Bedeutung von Inotuzumab ozogamicin als Brückentherapie zur HSZT, die insbesondere im VHR-Erstrezidiv (sehr frühes Rezidiv und/oder genetischer Hochrisiko-Prädisposition) ein zentrales therapeutisches Ziel darstellt und wesentlich zur Verbesserung patientenrelevanter Endpunkte beitragen kann (127).

Die vorliegenden Erkenntnisse aus den pädiatrischen Studien ITCC-059 und INO-Ped-ALL-1 zeigen eine vergleichbare Wirksamkeit von Inotuzumab ozogamicin als Brückentherapie zur HSZT im Vergleich zu den für die erwachsene Population berichteten Ergebnissen. In der Erwachsenenpopulation wird berichtet, dass 43 % der Patientinnen und Patienten im Inotuzumab ozogamicin-Arm der INO-VATE-ALL Studie einer konsolidierenden HSZT zugeführt werden konnten (119). Die dem Evaluationsrahmen zugrundeliegenden Ergebnisse verdeutlichen, dass Inotuzumab ozogamicin auch bei Kindern und Jugendlichen einen konsistenten therapeutischen Nutzen als Brückentherapie zur HSZT aufweist. Dies unterstreicht den therapeutischen Stellenwert des Wirkstoffs für die Versorgung von pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit einer r/r B-Vorläufer-ALL.

#### *Dauer des Ansprechens*

Die DOR charakterisiert eine krankheitsfreie Phase ohne die Notwendigkeit zusätzlicher Therapien oder Klinikaufenthalte, die mit einer verbesserten gesundheitsbezogenen Lebensqualität einhergeht (56, 77, 80, 82). Angesichts der Symptome und der hohen psychischen Belastung, die ein Rezidiv für Betroffene und deren Angehörige mit sich bringt, stellt die DOR einen entscheidenden patientenrelevanten Endpunkt dar.

In Stratum 1A belief sich die mediane DOR auf 13,9 Monate [95 %-KI: 3,9; NE], während sie in der Phase-2-Kohorte 7,6 Monate [95 %-KI: 3,3; NE] erreichte (Tabelle 4-64). Im Vergleich dazu zeigte sich bei adulten r/r B-Vorläufer-ALL Patientinnen und Patienten, dass die mediane DOR unter Inotuzumab ozogamicin mit 5,3 Monaten [95 %-KI: 4,2; 7,0] signifikant länger war als unter Chemotherapie, bei der die mediane DOR 3,6 Monate [95 %-KI: 2,9; 5,2] betrug (HR [95 %-KI]: 0,597 [0,400; 0,890];  $p = 0,0104$ ) (119). Die DOR bei Kindern und Jugendlichen ist mit der von Erwachsenen vergleichbar, dies deutet darauf hin, dass die Therapie mit Inotuzumab ozogamicin bei Kindern und Jugendlichen eine Verbesserung der Remissionsdauer im Vergleich zur Chemotherapie ermöglicht. Bei aktueller Datenlage wird in der pädiatrischen Population eine längere Remissionsdauer erzielt, was die Wirksamkeit von Inotuzumab ozogamicin in dieser Altersgruppe eindrucksvoll untermauert.

#### *Ereignisfreies Überleben*

Die S1-Leitlinie zur pädiatrischen ALL betont die zentrale Bedeutung des EFS als prognostischen Faktor, da dieser aus Patientensicht essenziell für eine verbesserte Lebensqualität und die Perspektive auf Heilung durch kurative Ansätze wie die HSZT ist (64, 84). Das EFS ist in der ITCC-059-Studie definiert als der Zeitraum vom Beginn der Studienbehandlung bis zum ersten Ereignis, wie das Nicht-Erreichen einer Remission (CR/CRi/CRp), ein Rezidiv, Tod oder ein zweites Malignom. Ein Ereignis wie ein Rezidiv oder

eine Krankheitsprogression wird als Therapieversagen gewertet und resultiert in einem ungünstigen Krankheitsverlauf, wodurch das EFS als ein besonders patientenrelevanter Endpunkt eingestuft wird (6, 8, 85).

In der ITCC-059-Studie wurde unter Inotuzumab ozogamicin in Stratum 1A ein medianes EFS von 14,2 Monaten [95 %-KI: 2,1; NE] dokumentiert, was die Fähigkeit dieser Therapie unterstreicht, eine prolongierte krankheitsfreie Phase zu gewährleisten. Für die Phase-2-Kohorte lag das mediane EFS bei 6,7 Monaten [95 %-KI: 2,6-13,5]. Eine Wahrscheinlichkeit von 34,2 % [95 %-KI: 10,7; 59,8] in Stratum 1A bzw. 32,1 % [95 %-KI: 16,1; 49,3] in der Phase-2-Kohorte nach 24 Monaten ereignisfrei zu sein zeigt, dass etwa ein Drittel der Kinder und Jugendlichen langfristig ohne Rezidiv oder Progression bleibt und somit einen klinisch bedeutsamen Nutzen aus der Therapie zieht (Tabelle 4-70). Im Vergleich zu den SOC-Regimen (Blinatumomab, Clofarabin-Monotherapie, Clofarabin-Kombinationstherapien und zwei *Salvage*-Therapien), die bei der Behandlung der r/r B-ALL eingesetzt werden, erreicht die Monotherapie mit Inotuzumab ozogamicin das etablierte Standardniveau von über 30 %, wie eine Analyse aus deutschen und österreichischen Registerdaten von Kindern und jungen Patientinnen und Patienten im Alter von 3 bis 25 Jahren ergibt (128). Die vorliegenden Ergebnisse verdeutlichen das Potenzial von Inotuzumab ozogamicin für eine Verbesserung des Gesundheitszustandes in Zusammenhang mit einer langanhaltenden Krankheitskontrolle, welche zur Verbesserung der Lebensqualität der Kinder und Jugendlichen führen kann. Die Verlängerung des EFS gilt als patientenrelevanter Endpunkt, der maßgeblich zur Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität beitragen und Perspektiven für kurative Behandlungsansätze, wie eine alloHSZT, eröffnen kann.

#### *Kumulative Inzidenz von Nichtansprechen oder Rezidiv*

In der Behandlung der r/r B-Vorläufer-ALL ist die Vermeidung von Nicht-Ansprechen oder Rezidiven ein zentrales Behandlungsziel, da diese Ereignisse mit einer deutlich verschlechterten Prognose und einer reduzierten Chance auf Heilung und Überleben verbunden sind. Mit jedem erneuten Rezidiv verringert sich die Wahrscheinlichkeit, dass die Erkrankung auf weitere Therapien anspricht (129, 130). Ein Rezidiv oder ein Therapieversagen stellt das Scheitern des kurativen Behandlungsansatzes dar und ist daher als patientenrelevanter Endpunkt von erheblicher Bedeutung. Die CIR unter der Therapie mit Inotuzumab ozogamicin liegt nach 12 Monaten in Stratum 1A bei 48,72 % [95 %-KI: 18,41; 73,67] und in der Phase-2-Kohorte bei 42,86 % [95 %-KI: 24,07; 60,41] (Tabelle 4-73). Die stark vorbelastete Hochrisikogruppe der r/r B-Vorläufer-ALL Patientinnen und Patienten stellt eine besondere therapeutische Herausforderung dar, bei der die CIR naturgemäß hoch ausfällt. Die bisherigen Erkenntnisse aus den pädiatrischen Studien belegen jedoch, dass Inotuzumab ozogamicin auch in dieser anspruchsvollen Population eine effektive Therapieoption darstellt. Die Anwendung von Inotuzumab ozogamicin trägt bei einem Teil der Hochrisiko-Patientinnen und -Patienten dazu bei, das Risiko eines Rezidivs oder eines Therapieversagens langfristig zu kontrollieren und leistet somit einen wesentlichen Beitrag zur Verbesserung der Prognose dieser Patientengruppe.



### **Verträglichkeit**

Im Rahmen der Studien ITCC-059 und INO-Ped-ALL-1 wurden neben der Wirksamkeit auch die Nebenwirkungen von Inotuzumab ozogamicin bei pädiatrischen Patienten mit r/r B-Vorläufer-ALL untersucht. Die Reduktion therapiebedingter Nebenwirkungen trägt wesentlich zur Verminderung der Morbidität und zur Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei und ist daher von hoher Relevanz für diese Patientengruppe (93).

Konventionelle Chemotherapie-Regime, die häufig als *Salvage*-Therapien bei Patientinnen und Patienten mit einer r/r ALL eingesetzt werden, wirken breit und töten unspezifisch sowohl maligne als auch nicht maligne Zellen ab. Dies führt zu schwerwiegenden systemischen Nebenwirkungen wie Hämato-, Hepato-, Nephro- und Neurotoxizitäten, wobei insbesondere Hämatotoxizitäten häufig hochgradig und langanhaltend sind (17, 51, 131). Darüber hinaus erhöhen diese Therapien durch die Hemmung zellulärer Reparaturmechanismen, insbesondere durch die Suppression des Immunsystems, das Risiko schwerer Infektionen, die bei ALL-Patienten die häufigste Todesursache darstellen (51, 131). Darüber hinaus können die durch Chemotherapie bleibende Schäden hervorgerufen werden, was besonders bei Kindern und Jugendlichen gravierende Auswirkungen haben kann. Langfristig sind junge Patientinnen und Patienten einem erhöhten Risiko ausgesetzt, Chemotherapie-bedingte Entwicklungsstörungen, Organschäden, Osteonekrosen sowie Sekundärtumore zu entwickeln (41, 42).

Inotuzumab ozogamicin entfaltet seine Wirkung gezielt auf CD22-exprimierende Leukämiezellen, während gesunde Zellen ohne CD22-Expression weitgehend nicht affektiert werden. Diese selektive Wirkweise ist ausschlaggebend für das vorteilhafte Sicherheitsprofil des Medikaments. Durch den antigenspezifischen Ansatz werden Off-Target-Effekte effektiv reduziert, wodurch das Risiko schwerwiegender therapiebedingter Nebenwirkungen gesenkt wird (132, 133). Dies konnte auch in der direkt vergleichenden Studie INO-VATE-ALL mit erwachsenen r/r B-Vorläufer-ALL Patientinnen und Patienten belegt werden (119, 134).

Das Auftreten von unerwünschten Ereignissen jeglicher Ursache wurde während der Studienlaufzeit fortlaufend dokumentiert. Zur Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens werden die Gesamtraten jeglicher UE, schwerer UE, SUE und der Therapieabbrüche aufgrund von UE herangezogen. In dieser Indikation ist zu berücksichtigen, dass die Kinder und Jugendlichen schwerwiegende Grunderkrankungen aufweisen. So befinden sich die Patienten und Patientinnen in den Studien ITCC-059 und INO-Ped-ALL-1 bei Beginn der Studienbehandlung oft bereits im zweiten oder dritten Rezidiv der malignen Erkrankung, die medikamentöse Therapien – häufig mit mehreren Substanzen, darunter auch immunsupprimierende Medikamente – notwendig macht und zu einer Beeinträchtigung mehrerer Arme des Immunsystems führt. Daher ist zu erwarten, dass ein Großteil der aufgetretenen UE in Zusammenhang mit der medizinischen Vorgeschichte der Kinder und Jugendlichen, sowie deren Behandlung stehen.

### *UE – Gesamtraten*

Bei allen Teilnehmenden (100 %) in der ITCC-059-Studie sowie der INO-Ped-ALL-1-Studie wurde mindestens ein UE jeglichen Schweregrads beobachtet. Schwere UE (CTCAE Grad  $\geq 3$ ) traten in Stratum 1A bei allen 13 Patientinnen und Patienten (100,0 %) auf, in der Phase-2-Kohorte bei 26 von 28 Teilnehmenden (92,8 %) und in der INO-Ped-ALL-1 bei 5 von 6 Patientinnen und Patienten (83,3 %). SUE wurden bei ca. 61 % der Kinder und Jugendlichen in Stratum 1A und in der Phase-2-Kohorte sowie bei 50 % der Kinder und Jugendlichen in der INO-Ped-ALL-1 festgestellt. In Stratum 1A führten UE bei 46,2 % der Kinder und Jugendlichen zum Abbruch der Therapie, in der Phase-2-Kohorte bzw. in der INO-Ped-ALL-1 brachen 14,3 % bzw. 16,7 % der Teilnehmenden die Therapie aufgrund eines UEs ab. Bei allen Teilnehmenden der ITCC-059-Studie trat mindestens ein UE von besonderem Interesse auf (Tabelle 4-76).

### *Häufige UE – SOC/PT*

In den Studien ITCC-059 und INO-Ped-ALL-1 erlebten alle Patientinnen und Patienten (100 %) UE. Die häufigsten UE jeglichen Schweregrads, die bei mindestens 10 % der Kinder und Jugendlichen auftraten, waren in mindestens einer Studienkohorte bei  $\geq 50$  % der Fälle den folgenden SOC zuzuordnen (ITCC-059 Stratum 1A, ITCC-059 Phase-2-Kohorte, INO-Ped-ALL-1 Gesamtpopulation): Untersuchungen (92,3 %; 71,4 % und 66,7 %), darunter am häufigsten die PTs Thrombozytenzahl vermindert (61,5 %; 42,9 %; 16,7 %), Neutrophilenzahl erniedrigt (38,5 %; 35,7 %; nicht berichtet), Aspartataminotransferase erhöht (15,4 %; 28,6 %; 66,7 %) und Alaninaminotransferase erhöht (7,7 %; 25,0 %; 66,7 %). UEs in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts wurden häufig beobachtet (76,9 %; 67,9 %; 66,7 %), davon traten die PT Erbrechen (53,8 %; 42,9 %; 50,0 %), Übelkeit (38,5 %; 32,1 %; 16,7 %) sowie Stomatitis (7,7 %; 10,7 %; 33,3 %) am häufigsten auf. In der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems wurden ebenfalls häufig UEs berichtet (76,9 %; 64,3 %; 50,0 %), darunter vor allem die PTs Anämie (46,2 %; 42,9 % bzw. 16,7 %) und Febrile Neutropenie (38,5 %; 25,0 % bzw. 16,7 %). Weitere häufige SOC mit Ereignissen umfassten Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (61,5 %; 71,4 % bzw. 33,3 %), Erkrankungen der Atemwege, des Brustkorbs und des Mediastinums (61,5 %; 25,0 %; 16,7 %), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (46,2 %; 39,3 %; 66,7 %), Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (53,8 %; 14,3 %; 16,7 %) sowie Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (53,8 %; 32,1 %; 50,0 %) (Tabelle 4-77).

Die häufigsten schweren UE (CTCAE Grad  $\geq 3$ ) jeglicher Ursache, die bei mindestens 5 % der Kinder und Jugendlichen in den Studien ITCC-059 und INO-Ped-ALL-1 auftraten, waren den folgenden SOC bzw. PT zuzuordnen (ITCC-059 Stratum 1A, ITCC-059 Phase-2-Kohorte, INO-Ped-ALL-1 Gesamtpopulation): Häufig traten schwere UEs in der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Grad 3: 69,2 %; 53,6 % und 33,3 %) in den PTs Anämie (Grad 3: 46,2 %; 32,1 % bzw. 16,7 %) und Febrile Neutropenie (Grad 3: 38,5 %; 25,0 % und 16,7 %) auf. In der SOC Untersuchungen (Grad 4: 69,2 %; 42,9 %; Grad 3: 33,3 %) wurden häufig die PTs Thrombozytenzahl vermindert (Grad 4: 38,5 %; 39,3 %; Grad 3: 16,7 %), Neutrophilenzahl erniedrigt (Grad 4: 30,8 %; 28,6 %; nicht berichtet), Leukozytenzahl erniedrigt (Grad 4: 30,8 %; 25,0 %; nicht berichtet) und Aspartataminotransferase erhöht (Grad 3: 7,7 %; 21,4 %; 16,7 %) beobachtet. In der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Grad 4: 15,4; 7,1; Grad 3: 16,7) wurden häufig die PTs Sepsis (Grad 4: 7,7 %; 7,1 %, nicht berichtet ) und Hautinfektion (Grad 3: 15,4 %, nicht berichtet und 16,7 %) beobachtet. Weitere schwere UEs traten in der SOC Leber- und Gallenerkrankungen auf und betrafen ausschließlich das PT Leberkrankheit mit Venenokklusion (Grad 4: 7,7 %; 7,1 %; Grad 3: 16,7 %) (Tabelle 4-78, Tabelle 4-79).

Zusammenfassend waren die meisten schweren UE in beiden Studien dem CTCAE-Grad 3 zuzuordnen, insbesondere in den SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems sowie der SOC Untersuchungen. Schwere UEs des Grades 4 traten seltener auf und wurden vor allem in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, SOC Leber- und Gallenerkrankungen sowie der SOC Untersuchungen beobachtet (in der INO-Ped-ALL-1-Studie wurden keine Grad 4-Ereignisse beobachtet). Die beobachteten schweren UEs konnten dabei nicht auf die Behandlung mit Inotuzumab ozogamicin zurückgeführt werden (135).

Grad 5-Ereignisse traten selten auf und waren den folgenden PT zuzuordnen: 1 Teilnehmender (7,7 % in Stratum 1A) erlitt die UEs Hypoxie und Pneumonie vom Grad 5, 2 Kinder und Jugendliche verstarben infolge des Multiorgan-Dysfunktionssyndroms und jeweils 1 Teilnehmender am Fortschreiten einer Erkrankung bzw. einer Encephalopathie, (7,1 % bzw. jeweils 3,6 % in der Phase-2-Kohorte), 1 Kind erlitt den PT Akute lymphatische Leukämie (16,7 % in der INO-Ped-ALL-1-Studie).

Die häufigsten SUE, die bei mindestens 5 % der Kinder und Jugendlichen in den Studien ITCC-059 und INO-Ped-ALL-1 auftraten, waren den folgenden SOC bzw. PT zuzuordnen (ITCC-059 Stratum 1A, ITCC-059 Phase-2-Kohorte, INO-Ped-ALL-1 Gesamtpopulation): Häufig traten SUE in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen (30,8 %; 14,3 %; nicht berichtet) auf und betrafen vor allem die PTs Sepsis (7,7 %; 7,1 %; nicht berichtet) und Infektion im Zusammenhang mit einem Medizinprodukt (7,7 %; 3,6 %; nicht berichtet). Auch in der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems traten häufig SUE auf, jedoch wurde ausschließlich das PT Febrile Neutropenie berichtet (15,4 %; 17,9 %; nicht berichtet).

Ein besonderes Augenmerk liegt in diesem Kontext auf den VOD-Ereignissen, da das Risiko für VOD/SOS (hier unter VOD zusammengefasst) unter Inotuzumab ozogamicin Behandlung im Vergleich zu Standard-Chemotherapeutika bei r/r B-Vorläufer-ALL Patientinnen und Patienten signifikant erhöht ist. Insbesondere Patientinnen und Patienten die Inotuzumab ozogamicin als Konsolidierungstherapie mit anschließender HSZT erhielten, wiesen ein erhöhtes Risiko auf (102). In der SOC Leber- und Gallenerkrankung sowie der SOC Gefäßerkrankungen äußerten sich die SUEs als VOD-Ereignisse (PT Leberkrankheit mit Venenokklusion und PT Venenverschlusskrankheit). Als häufiges SUE wurde bei den Kindern und Jugendlichen in der SOC Leber- und Gallenerkrankungen ausschließlich das PT Leberkrankheit mit Venenokklusion (7,7 %; 10,7 % und 16,7 %) beobachtet. In der SOC Gefäßerkrankungen trat wiederum ausschließlich das PT Venenverschlusskrankheit (nicht berichtet; 10,7 %; nicht berichtet) als häufiges SUE auf (Tabelle 4-80).

Das Auftreten von VOD-Ereignissen stellt ein UE von besonderem Interesse dar und wurde Studienübergreifend in der ITCC-059, sowie der INO-Ped-ALL-1 *a priori* entsprechend definiert. Das Ereignis einer VOD trat in der ITCC-059-Studie bei 1 Teilnehmenden (7,7 %) in Stratum 1A und bei 6 Teilnehmenden (21,4 %) in der Phase-2-Kohorte (3 Teilnehmende mit PT Venenverschlusskrankheit bzw. PT Leberkrankheit mit Venenokklusion [jeweils 10,7%]) (45) sowie bei 1 Teilnehmenden (16,7 %) in der INO-Ped-ALL-1-Studie auf. Im Vergleich dazu betrug die VOD-Rate bei erwachsenen Patienten der INO-VATE-ALL Studie 13,4 % (119). Die Rate der VOD nach HSZT lag in der Phase-2-Kohorte der ITCC-059 bei 27,8 %, sowie bei 33,3 % in der Gesamtpopulation der INO-Ped-ALL-1 (Tabelle 4-82) und liegt somit höher als in der Erwachsenenpopulation (22,1 %). Die leicht höhere VOD-Rate vor/nach HSZT ist bei pädiatrischen Patienten auf die stärkere Vorbehandlung und die höhere Rate an vorangegangenen Stammzelltransplantationen zurückzuführen. Die nicht-rezidivbedingte Mortalitätsrate nach HSZT war zwischen der pädiatrischen und Erwachsenenpopulation vergleichbar und betrug 27 %. Bei jeweils einem Teilnehmenden aus Stratum 1A bzw. der Phase-2-Kohorte trat das VOD-Ereignis nach der Studienbehandlung auf und war nicht mit einer HSZT assoziiert. Die Inzidenz von VOD-Ereignissen bleibt bei Kindern und Jugendlichen im Rahmen der erwarteten Werte und ist durch präventive und therapeutische Maßnahmen gut handhabbar (102, 135).

In der ITCC-059-Studie traten darüber hinaus weitere UE von besonderem Interesse häufig in den Clustern Myelosuppression/Zytopenie, Blutungen, Infusionsbedingte Reaktionen, Infektionen und Hepatotoxizität auf.

Im Cluster Myelosuppression/Zytopenie zeigten 100 % bzw. 71,4 % der Teilnehmenden (Stratum 1A, Phase-2-Kohorte) mindestens ein Ereignis. Als häufige PTs traten Thrombozytenzahl vermindert (61,5 % und 42,9 %) und Anämie (46,2 % und 42,9 %) auf. Weitere UEs traten im Cluster Blutungen bei 61,5 % bzw. 32,1 % der Kinder und Jugendlichen auf. Auch im Cluster Infusionsbedingte Reaktionen traten UEs bei 46,2 % bzw. 42,9 % der Teilnehmenden auf. Am häufigsten wurde der PT Fieber (30,8 % und 35,7 %) berichtet.

In dem Cluster Infektionen traten UEs bei 46,2 % bzw. 39,3 % der Patientinnen und Patienten auf. Im Cluster Hepatotoxizität wiederum traten UEs (30,8 % bzw. 42,9 %), neben den bereits erwähnten VOD-Ereignissen, als abnormale Leberwerte der PTs Gamma-Glutamyltransferase erhöht (Stratum 1A: 23,1 %), AST und ALT erhöht (Phase-2-Kohorte: 21,4 % und 17,9 %) auf (Tabelle 4-83).

Therapieabbrüche aufgrund von UEs waren in den Studien ITCC-059 (Stratum 1A und Phase-2-Kohorte) sowie INO-Ped-ALL-1 selten und betrafen vor allem erhöhte Leberwerte, Infektionen, ALL bzw. das Fortschreiten der Erkrankung und VOD. In Stratum 1A der ITCC-059-Studie war „Thrombozytenzahl vermindert“ mit 15,4 % das häufigste berichtete UE das zum Therapieabbruch führte, gefolgt von den erwähnten Ereignissen mit jeweils 7,7 %. In der Phase-2-Kohorte führten UEs wie „Progression einer Erkrankung“ und „Multiorgandysfunktionssyndrom“ mit jeweils 3,6 % zu Therapieabbrüchen. In der INO-Ped-ALL-1-Studie führte „Akute Lymphatische Leukämie“ bei 1 Teilnehmenden (16,7 %) zum Therapieabbruch. Insgesamt waren die Sicherheits- und Wirksamkeitsergebnisse der INO-Ped-ALL-1-Studie vergleichbar mit denen der ITCC-059-Studie (Tabelle 4-81).

#### *Fazit zur Sicherheit*

Die Analyse der Sicherheitsdaten aus den Studien ITCC-059 und INO-Ped-ALL-1 offenbart, dass das Auftreten von UEs bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit r/r B-Vorläufer-ALL häufig ist, welches sich durch die bereits bestehende Vorbelastung und prävalente Morbidität dieser Patientenkohorte begründen lässt. Zusammenfassend zeigt sich jedoch, dass Inotuzumab ozogamicin eine aussichtsreiche Alternative zu konventionellen Chemotherapien und Bestrahlungen bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit r/r B-Vorläufer-ALL darstellt. Die zielgerichtete Wirkweise ermöglicht eine Reduktion therapieassoziierter Toxizitäten und Nebenwirkungen. Darüber hinaus trägt diese Wirkweise zur Vermeidung dauerhafter Schädigungen, die unter einer Chemotherapie häufig auftreten, bei. Im Vergleich zur Erwachsenenpopulation ergeben sich keine neuen Hinweise für das Sicherheitsprofil von Inotuzumab ozogamicin. Mit Inotuzumab ozogamicin steht somit eine neue vielversprechende Therapieoption mit einem gut handhabbaren Sicherheitsprofil zur Verfügung, die das Behandlungsspektrum für pädiatrische Patientinnen und Patienten mit r/r B-Vorläufer-ALL erweitert und ihnen die Perspektive auf eine kurative HSZT eröffnet. Da sich das Sicherheitsprofil in der pädiatrischen Population mit der Adulten deckt, sind ein engmaschiges Sicherheitsmonitoring sowie adäquate prophylaktische und therapeutische Maßnahmen zur Prävention und Behandlung der VOD für eine umfassende Nutzen-Schaden-Abwägung von essenzieller Bedeutung.

#### *Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen*

Die r/r B-Vorläufer-ALL ist eine schwerwiegende und lebensbedrohliche Erkrankung, die insbesondere bei Kindern und Jugendlichen aufgrund ihres aggressiven Verlaufs, der hohen Krankheitslast und der limitierten Therapieoptionen eine erhebliche medizinische Herausforderung darstellt (9, 13-18, 21, 24). Trotz Fortschritte in der Erstlinientherapie bleibt die Prognose im Rezidiv oder refraktären Stadium weiterhin schlecht (9).

Diese pädiatrische Hochrisikogruppe ist nicht nur medizinisch besonders gefährdet, sondern erfordert in der klinischen Versorgung und Forschung auch maßgeschneiderte Ansätze. Die unzureichende Wirksamkeit konventioneller Chemotherapien, die sich in limitierten Wirksamkeiten der *Salvage*-Therapien sowie in niedrigen Remissions- und HSZT-Raten bei gleichzeitig hoher Toxizität manifestiert, verdeutlicht eine erhebliche Versorgungslücke für diese Population (9, 11, 20-25, 131).

Die alloHSZT gilt derzeit als die einzige potenziell kurative Therapieoption für Kinder und Jugendliche mit r/r B-Vorläufer-ALL (10, 19). Die erfolgreiche Durchführung einer HSZT setzt jedoch das Erreichen eines Ansprechens als zentrales Therapieziel voraus, welches insbesondere bei mehrfach vorbehandelten Patientinnen und Patienten zunehmend herausfordernd ist. Daraus ergibt sich ein erhöhter Bedarf an alternativen, zielgerichteten und gut verträglichen Therapieansätzen, die geeignet sind, eine CR herbeizuführen und somit die Voraussetzung für eine Transplantation zu schaffen (13-18).

Auf Basis der einarmigen Zulassungsstudien ITCC-059 und INO-Ped-ALL-1 kann nun auch für Kinder und Jugendliche ein Zusatznutzen gezeigt werden. Inotuzumab ozogamicin ist in der untersuchten pädiatrischen Studienpopulation wirksam und weist ein im Kontext der Schwere der Erkrankung vertretbares Sicherheitsprofil auf. Im Vergleich zur Anwendung bei Erwachsenen liefert Inotuzumab ozogamicin bei Kindern und Jugendlichen mit r/r B-Vorläufer-ALL keinen Hinweis auf neue Sicherheitssignale. Die Ergebnisse hinsichtlich des Gesamtüberlebens, der Ansprechrate, der MRD-Negativitätsrate und der „Direkten HSZT-Rate“ sind als erfolgreich einzustufen.

Somit verfügt Inotuzumab ozogamicin über therapeutische Vorteile, die im Rahmen der Nutzenbewertung von Bedeutung sind.

- Überwindung von Therapieresistenzen durch CD22-Targeting

Inotuzumab ozogamicin unterscheidet sich durch seinen Wirkmechanismus maßgeblich von den bisher im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln. Es bietet eine vielversprechende Therapieoption für Patientinnen und Patienten, die nach CD19-gerichteten BiTE- sowie CAR-T-Zelltherapien ein Rezidiv oder eine Krankheitsprogression entwickeln (117, 136, 137). Dies schließt auch CD19-negative ALL-Klone ein, für die bisher nur begrenzte Therapieoptionen zur Verfügung standen (117, 137). Im Gegensatz zu den bisherigen therapeutischen Ansätzen richtet sich Inotuzumab ozogamicin gezielt gegen das Oberflächenmolekül CD22, das bei mehr als 90 % der Patientinnen und Patienten mit ALL auf malignen B-Vorläuferzellen exprimiert wird (138). Der hohe Expressionsgrad von CD22 ist essenziell für die gezielte Bindung und Freisetzung des zytotoxischen Wirkstoffs in die Leukämiezellen. Das Vorhandensein dieser Zielstruktur beeinflusst nicht nur die Wirksamkeit der Therapie, sondern auch den weiteren Krankheitsverlauf maßgeblich (12, 139-141). Mit diesem innovativen Therapieansatz bietet Inotuzumab ozogamicin die Möglichkeit, bestehende Therapieresistenzen zu überwinden und Patientinnen und Patienten mit schweren Krankheitsverläufen neue Behandlungsoptionen zu eröffnen.

- Überlegene Wirksamkeit gegenüber Standardtherapien

Inotuzumab ozogamicin zeigte eine hohe antileukämische Aktivität, einschließlich einer hohen Ansprechrate und einer hohen MRD-Negativitätsrate bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten, die im Einklang mit den Beobachtungen aus der erwachsenen Studienpopulation stehen. In der Phase-III-Studie INO-VATE-ALL zeigte sich, dass die Monotherapie mit Inotuzumab ozogamicin bei Erwachsenen mit r/r B-Vorläufer-ALL im Vergleich zur Standard-Chemotherapie ein signifikant besseres Ansprechen erzielte (119). Die Rate an kompletten Remissionen war mit 80,7 % gegenüber 29,4 % unter der Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes deutlich erhöht, und das progressionsfreie Überleben konnte ebenfalls signifikant verlängert werden (medianes PFS: 5,0 vs. 1,8 Monate) (119). Die Ergebnisse der Studien ITCC-059 und INO-Ped-ALL-1 in der pädiatrischen Population bestätigen die gute Wirksamkeit von Inotuzumab ozogamicin. Auch für Kinder und Jugendliche konnten deutlich höhere Remissionsraten nachgewiesen werden als bisher unter klassischen Chemotherapie-Regimen beobachtet (142). Die hier vorliegenden Daten deuten darauf hin, dass die in der erwachsenen Population nachgewiesene Überlegenheit von Inotuzumab ozogamicin gegenüber der Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes auch auf die Kinder und Jugendliche mit r/r B-Vorläufer-ALL übertragbar ist. Damit stellt Inotuzumab ozogamicin neben anderen zielgerichteten Therapien (CD19-gerichtet) eine relevante Ergänzung des therapeutischen Spektrums für Kinder und Jugendliche mit einer r/r B-Vorläufer-ALL dar.

- Gut verträgliches Sicherheitsprofil durch präzisionsmedizinischen Ansatz

Neben der hohen Effektivität weist Inotuzumab ozogamicin ein gut verträgliches Sicherheitsprofil auf, was es von anderen Therapien in diesem Anwendungsbereich unterscheidet (143, 144). Die therapeutische Verbesserung, die sich aus dem günstigeren Sicherheitsprofil ergibt, ist auf die zielgerichtete Wirkung von Inotuzumab ozogamicin auf CD22-exprimierende Leukämiezellen bei gleichzeitiger Schonung gesunder, nicht CD22-exprimierender Zellen zurückzuführen. Dieser antigenspezifische Ansatz minimiert *Off-Target*-Effekte und reduziert das Risiko schwerwiegender und dauerhafter therapieassoziierter Nebenwirkungen (132, 133). Die Verabreichung von Inotuzumab ozogamicin als Monotherapie trägt damit maßgeblich zur guten Verträglichkeit der Therapie bei und ermöglicht eine Reduktion der therapiebedingten Belastung für die Patientinnen und Patienten.

Die vorliegenden Studienergebnisse verdeutlichen, dass die Behandlung mit Inotuzumab ozogamicin eine zielgerichtete Behandlungsalternative darstellt, die im Vergleich zu konventionellen Chemotherapien eine Reduzierung therapieassoziierter Toxizitäten und unerwünschter Wirkungen ermöglicht. Das Sicherheitsprofil von Inotuzumab ozogamicin bei Kindern und Jugendlichen entspricht dabei den aus Studien bei Erwachsenen gewonnenen Erkenntnissen.

- Brückentherapie für die kurative Therapieoption der HSZT

Inotuzumab ozogamicin kann darüber hinaus als Brückentherapie eingesetzt werden, um eine alloHSZT vorzubereiten. Dies ist besonders relevant für CD19-negative ALL-Klone, bei denen Inotuzumab ozogamicin eine zentrale Rolle als Brückentherapie zur HSZT einnimmt und so den ungedeckten therapeutischen Bedarf in dieser pädiatrischen Hochrisikogruppe adressiert (117, 136). Die Behandlung mit Inotuzumab ozogamicin anstelle von Chemotherapie erleichtert bzw. ermöglicht das zwingend notwendige Erreichen einer stabilen Remission. In pädiatrischen r/r B-Vorläufer-ALL Patientinnen und Patienten erreicht Inotuzumab ozogamicin eine hohe Rate an kompletten als auch molekulare Remissionen – und ist damit in gleicher Weise zu anderen zielgerichteten Therapien, erfolgreich darin, die Kinder und Jugendlichen in eine tiefe Remission zu bringen, die eine essenzielle Voraussetzung für eine erfolgreiche HSZT darstellt (78, 79). So können auch Kinder und Jugendliche, die auf andere Behandlungen nicht angesprochen haben, in einen transplantationsfähigen Zustand überführt werden. Darüber hinaus trägt Inotuzumab ozogamicin durch das Erreichen einer nachhaltigen Remission dazu bei, das Rezidivrisiko nach der alloHSZT signifikant zu senken und somit das Gesamtüberleben der Kinder und Jugendlichen zu verbessern. Damit eröffnet sich selbst für schwer behandelbare Fälle die Option einer potenziell kurativen Behandlung durch die alloHSZT.

Inotuzumab ozogamicin adressiert somit einen ungedeckten medizinische Bedarf, mit dem Ziel, die Versorgungsqualität zu verbessern. Die nachgewiesene hohe Ansprechrate, das vorteilhafte Sicherheitsprofil sowie das Ermöglichen einer nachfolgenden alloHSZT bekräftigen den Stellenwert von Inotuzumab ozogamicin in der Behandlung von r/r B-Vorläufer-ALL bei Kindern und Jugendlichen. Die vorliegenden Studien zeigen, dass sich für diese Patientengruppe mit hohem Risiko eine potenziell kurative Perspektive eröffnet und die Behandlungsqualität bei einer schwerwiegenden und lebensbedrohlichen Erkrankung beträchtlich verbessert wird.

Mit der Zulassungserweiterung von Inotuzumab ozogamicin für Kinder und Jugendliche mit einer r/r B-Vorläufer-ALL steht nun auch dieser Patientenpopulation eine wirksame und gut verträgliche Therapieoption zur Verfügung. Auf Basis der verfügbaren Evidenz lässt sich ein **nicht quantifizierbarer Zusatznutzen** von Inotuzumab ozogamicin ableiten.



#### 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 4-85: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

| Bezeichnung der Patientengruppen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Ausmaß des Zusatznutzens |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|
| Kinder und Jugendliche ab 1 Jahr mit rezidivierender, CD22-positiver B-Vorläufer-ALL, die ihr erstes Rezidiv nach einer alloHSZT oder mit einer VHR oder ihr zweites oder weiteres Rezidiv aufweisen; oder eine refraktäre Erkrankung zeigen. Bei einer Philadelphia-Chromosom positiven Erkrankung sollten alle relevanten BCR-ABL-gerichteten Behandlungsoptionen ausgeschöpft sein. | Nicht quantifizierbar.   |
| ALL: Akute Lymphatische Leukämie; allo-: allogene; BCR-ABL: <i>Breakpoint Cluster Region – Abelson murine Leukemia</i> ; CD22: <i>Cluster of Differentiation 22</i> ; HSZT: Hämatopoetische Stammzelltransplantation; VHR: Sehr hohes Risiko ( <i>Very High Risk</i> )                                                                                                                 |                          |

## 4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

### 4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

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

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

Nicht zutreffend.

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

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

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

Bei Inotuzumab ozogamicin (Besponsa<sup>®</sup>) handelt es sich um einen Wirkstoff zur Behandlung eines seltenen Leidens gemäß der Anerkennung des Orphan Drug Status in der EU vom 07.06.2013 (EU/3/13/1127) sowie Artikel 3 der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates der EU vom 16.12.1999 (2, 3).

Der medizinische Nutzen und medizinische Zusatznutzen von Inotuzumab ozogamicin gilt durch die Zulassung gemäß § 35a SGB V Abs. 1 Satz 10 Halbs. 2 SGB V, als belegt. Die Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Inotuzumab ozogamicin im zugelassenen Anwendungsgebiet basiert auf den pivotalen Zulassungsstudien ITCC-059 und INO-Ped-ALL-1.

Zur Beantwortung der Fragestellung nach dem Ausmaß des Zusatznutzens von Inotuzumab ozogamicin wird die bestverfügbare Evidenz herangezogen. Dabei wird die Evidenzklassifizierung des 4. Kapitels, 2. Abschnitt § 7 Abs. 3 VerfO des G-BA zugrunde gelegt (4). Im Rahmen der Informationsbeschaffung zur Beantwortung der Fragestellung wurde keine RCT oder sonstige direktvergleichende Evidenz zu Inotuzumab ozogamicin im bewertungsrelevanten Anwendungsgebiet identifiziert (siehe Abschnitt 4.3.1.1 bzw. 4.3.2.1.1 und 4.3.2.2.1). Damit stellen die zulassungsbegründenden, einarmigen Phase-I/II-Studien ITCC-059 und INO-Ped-ALL-1 die bestverfügbare Evidenz dar.

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

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

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

Nicht zutreffend.

#### **4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten**

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

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Metaanalyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005<sup>20</sup>, Molenberghs 2010<sup>21</sup>).

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

---

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

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

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten STE (Burzykowski 2006<sup>22</sup>) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006<sup>23</sup>) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

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

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

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

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

Nicht zutreffend.

---

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

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

#### 4.6 Referenzliste

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

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

##### **Beispielhafte Zitierempfehlungen**

Zeitschriftenartikel:

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

Online Quelle:

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

Monografie:

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

Buchbeitrag

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

Unveröffentlichter Studienbericht

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

1. Pfizer Europe MA EEIG. Besponsa® 1 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Mai 2026. 2026.
2. European Medicines Agency (EMA). Recommendation for maintenance of orphan designation at the time of marketing authorisation for Besponsa (inotuzumab ozogamicin) for the treatment of B-cell acute lymphoblastic leukaemia. 2017.
3. European Medicines Agency (EMA). Public summary of opinion on orphan designation for inotuzumab ozogamicin for the treatment of B-cell acute lymphoblastic leukaemia (EU/3/13/1127). 2013.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. Stand: 18.11.2025. 2025.
5. Bundesministerium der Justiz und Verbraucherschutz (BMJV). Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (ArzneimittelNutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV). 2025.
6. Yiallouris M. Akute lymphoblastische Leukämie (ALL) - Ausführliche Patienteninformation. Kinderkrebsinfo. Informationsportal zu Krebserkrankungen bei Kindern und Jugendlichen. 2025.
7. Einsiedel HG, von Stackelberg A, Hartmann R, Fengler R, Schrappe M, Janka-Schaub G, 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-Münster Group 87. J Clin Oncol. 2005;23(31):7942-7950.
8. Hunger SP, Mullighan CG. Acute Lymphoblastic Leukemia in Children. N Engl J Med. 2015;373(16):1541-1552.
9. Gökbuget N, Dombret H, Ribera JM, Fielding AK, Advani A, Bassan R, et al. International reference analysis of outcomes in adults with B-precursor Ph-negative relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia. Haematologica. 2016;101(12):1524-1533.
10. Gökbuget N. HS, Wolf A.,. Die Akute Lymphatische Leukämie (ALL) des Erwachsenen - Wissenswerte Informationen rund um die ALL für Patienten und Angehörige. 2012.
11. Oriol A, Vives S, Hernández-Rivas J-M, Tormo M, Heras I, Rivas C, et al. Outcome after relapse of acute lymphoblastic leukemia in adult patients included in four consecutive risk-adapted trials by the PETHEMA Study Group. Haematologica. 2010;95(4):589.
12. Ricart AD. Antibody-drug conjugates of calicheamicin derivative: gemtuzumab ozogamicin and inotuzumab ozogamicin. Clin Cancer Res. 2011;17(20):6417-6427.
13. Bassan R, Hoelzer D. Modern therapy of acute lymphoblastic leukemia. J Clin Oncol. 2011;29(5):532-543.
14. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO). Akute Lymphatische Leukämie (ALL), Leitlinie. Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. Stand: Mai 2022. 2022.
15. Faderl S, O'Brien S, Pui CH, Stock W, Wetzler M, Hoelzer D, et al. Adult acute lymphoblastic leukemia: concepts and strategies. Cancer. 2010;116(5):1165-1176.
16. Fullmer A, O'Brien S, Kantarjian H, Jabbour E. Novel therapies for relapsed acute lymphoblastic leukemia. Curr Hematol Malig Rep. 2009;4(3):148-156.
17. Inaba H, Greaves M, Mullighan CG. Acute lymphoblastic leukaemia. Lancet. 2013;381(9881):1943-1955.

18. Shah B, Mattison RJ, Abboud R, Abdelmessieh P, Aldoss I, Badar T, et al. Acute Lymphoblastic Leukemia, Version 1.2026, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw. 2026.
19. Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation (DAG-KBT). Leitlinien zur allogenen Stammzelltransplantation. 2016.
20. Fielding AK, Richards SM, Chopra R, Lazarus HM, Litzow MR, Buck G, et al. Outcome of 609 adults after relapse of acute lymphoblastic leukemia (ALL); an MRC UKALL12/ECOG 2993 study. Blood. 2007;109(3):944-950.
21. Gökbüget N, Stanze D, Beck J, Diedrich H, Horst HA, Huttman A, et al. Outcome of relapsed adult lymphoblastic leukemia depends on response to salvage chemotherapy, prognostic factors, and performance of stem cell transplantation. Blood. 2012;120(10):2032-2041.
22. Kantarjian H, Stein A, Gokbuget N, Fielding AK, Schuh AC, Ribera JM, et al. Blinatumomab versus Chemotherapy for Advanced Acute Lymphoblastic Leukemia. N Engl J Med. 2017;376(9):836-847.
23. O'Brien S, Thomas D, Ravandi F, Faderl S, Cortes J, Borthakur G, et al. Outcome of adults with acute lymphocytic leukemia after second salvage therapy. Cancer. 2008;113(11):3186-3191.
24. Tavernier E, Boiron JM, Huguet F, Bradstock K, Vey N, Kovacsics T, et al. Outcome of treatment after first relapse in adults with acute lymphoblastic leukemia initially treated by the LALA-94 trial. Leukemia. 2007;21(9):1907-1914.
25. Thomas DA, Kantarjian H, Smith TL, Koller C, Cortes J, O'Brien S, et al. Primary refractory and relapsed adult acute lymphoblastic leukemia: characteristics, treatment results, and prognosis with salvage therapy. Cancer. 1999;86(7):1216-1230.
26. Brown P, Inaba H, Annesley C, Beck J, Colace S, Dallas M, et al. Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia, Version 2.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw. 2020;18(1):81-112.
27. Henze G, Fengler R, Hartmann R, Kornhuber B, Janka-Schaub G, Niethammer D, 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. 1991.
28. Locatelli F, Schrappe M, Bernardo ME, Rutella S. How I treat relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia. Blood, The Journal of the American Society of Hematology. 2012;120(14):2807-2816.
29. Tallen G, Ratei R, Mann G, Kaspers G, Niggli F, Karachunsky A, 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. J Clin Oncol. 2010;28(14):2339-2347.
30. Wei Yang MQ, Chenguang Jia, Bin Wang, Guanghua Zhu, Huyong Zheng. Prognostic impact of the level of minimal residual disease(MRD) prior to allogeneic hematopoietic stem cell transplantation on pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia: A 10-year single-center study. Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia. 2025.
31. Terwilliger T, Abdul-Hay M. Acute lymphoblastic leukemia: a comprehensive review and 2017 update. Blood Cancer Journal. 2017;7(6):e577-e577.
32. Khaled SK, Thomas SH, Forman SJ. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for acute lymphoblastic leukemia in adults. Curr Opin Oncol. 2012;24(2):182-190.

33. Schmiegelow K, Muller K, Mogensen SS, Mogensen PR, Wolthers BO, Stoltze UK, et al. Non-infectious chemotherapy-associated acute toxicities during childhood acute lymphoblastic leukemia therapy. *F1000Res*. 2017;6:444.
34. Lipshultz SE, Colan SD, Gelber RD, Perez-Atayde AR, Sallan SE, Sanders SP. Late cardiac effects of doxorubicin therapy for acute lymphoblastic leukemia in childhood. *New England Journal of Medicine*. 1991;324(12):808-815.
35. Jabbour E, O'Brien S, Kantarjian H, Garcia-Manero G, Ferrajoli A, Ravandi F, et al. Neurologic complications associated with intrathecal liposomal cytarabine given prophylactically in combination with high-dose methotrexate and cytarabine to patients with acute lymphocytic leukemia. *Blood*. 2007;109(8):3214-3218.
36. Langer T, Dörr HG, Bielack S, Jürgens H, Göbel U, Willich N, et al. Spätfolgen in der Nachsorge von krebskranken Kindern und Jugendlichen. *Der Onkologe*. 2005;11(10):1101-1109.
37. Landier W, Armenian S, Bhatia S. Late effects of childhood cancer and its treatment. *Pediatr Clin North Am*. 2015;62(1):275-300.
38. Meadows AT, Hobbie WL. The medical consequences of cure. *Cancer*. 1986;58(S2):524-528.
39. Chivukula U, Kota S, Nandinee D. Burden experience of caregivers of acute lymphoblastic leukemia: Impact of coping and spirituality. *Indian journal of palliative care*. 2018;24(2):189.
40. Jones BL. The Challenge of Quality Care for Family Caregivers in Pediatric Cancer Care. *Seminars in Oncology Nursing*. 2012;28(4):213-220.
41. Savage E, Riordan A, Hughes M. Quality of life in children with acute lymphoblastic leukaemia: A systematic review. *European Journal of Oncology Nursing*. 2009;13:36-48.
42. Zawitkowska J, Lejman M, Zaucha-Prażmo A, Drabko K, Płonowski M, Bulsa J, et al. Grade 3 and 4 toxicity profiles during therapy of childhood acute lymphoblastic leukemia. *in vivo*. 2019;33(4):1333-1339.
43. Sung L, Yanofsky R, Klaassen RJ, Dix D, Pritchard S, Winick N, et al. Quality of life during active treatment for pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Int J Cancer*. 2011;128(5):1213-1220.
44. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Inotuzumab Ozogamicin. 2018.
45. Pfizer Inc. Clinical Study Report - 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 Protocol ITCC-059 (WI203581). 26.09.2023. 2023.
46. Pfizer Inc. Clinical Study Report - A Phase I study of Inotuzumab Ozogamicin as a single agent for pediatric patients in Japan with relapsed/refractory CD22-positive Acute Lymphoblastic Leukemia Protocol INO-Ped-ALL-1. 21.02.2023. 2023.
47. EMA (CHMP). Guideline on the clinical evaluation of anticancer medicinal products. EMA/CHMP/205/95; 2023.
48. Gökbüget N, Boissel N, Chiaretti S, Dombret H, Doubek M, Fielding A, et al. Diagnosis, prognostic factors, and assessment of ALL in adults: 2024 ELN recommendations from a European expert panel. *Blood*. 2024;143(19):1891-1902.



49. Gemeinsamer Bundesausschluss (G-BA). Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5.Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO, Wirkstoff: Blinatumomab. 2016 [abgerufen am: 28.04.2026]. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1260/2016-03-15\\_Nutzenbewertung-G-BA\\_Blinatumomab.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1260/2016-03-15_Nutzenbewertung-G-BA_Blinatumomab.pdf).
50. Forman SJ, Rowe JM. The myth of the second remission of acute leukemia in the adult. *Blood*. 2013;121(7):1077-1082.
51. Gökbuget N, Hoelzer D. Treatment of adult acute lymphoblastic leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2006:133-141.
52. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO). Akute Lymphatische Leukämie (ALL), Leitlinie. Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. Stand: März 2026. 2026.
53. Rowe JM. Prognostic factors in adult acute lymphoblastic leukaemia. *British journal of haematology*. 2010;150(4):389-405.
54. Schrappe M, Hunger SP, Pui C-H, Saha V, Gaynon PS, Baruchel A, et al. Outcomes after induction failure in childhood acute lymphoblastic leukemia. *New England Journal of Medicine*. 2012;366(15):1371-1381.
55. Ko RH, Ji L, Barnette P, Bostrom B, Hutchinson R, Raetz E, et al. 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):648-654.
56. Gökbuget N, Kneba M, Raff T, Trautmann H, Bartram C-R, Arnold R, et al. Adult patients with acute lymphoblastic leukemia and molecular failure display a poor prognosis and are candidates for stem cell transplantation and targeted therapies. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2012;120(9):1868-1876.
57. National Cancer Institute (NCI). Diagnosis and Staging: Symptoms of Cancer 2019 [abgerufen am: 27.04.2026]. Verfügbar unter: <https://www.cancer.gov/about-cancer/diagnosis-staging/symptoms>.
58. Pui CH, Robison LL, Look AT. Acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet*. 2008;371(9617):1030-1043.
59. Pfizer Inc. Studienprotokoll - 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 - Study ITCC-059 (WI203581) v5. 2024.
60. Food and Drug Administration (FDA). Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. Guidance for Industry. December 2018. 2018.
61. Cheson BD, Bennett JM, Kopecky KJ, Büchner T, Willman CL, Estey EH, et al. Revised recommendations of the international working group for diagnosis, standardization of response criteria, treatment outcomes, and reporting standards for therapeutic trials in acute myeloid leukemia. *Journal of clinical oncology*. 2003;21(24):4642-4649.
62. Walter RB, Kantarjian HM, Huang X, Pierce SA, Sun Z, Gundacker HM, et al. Effect of complete remission and responses less than complete remission on survival in acute myeloid leukemia: a combined Eastern Cooperative Oncology Group, Southwest Oncology Group, and MD Anderson Cancer Center Study. *Journal of Clinical Oncology*. 2010;28(10):1766-1771.

63. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Mündliche Anhörung gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V. Wirkstoff Blinatumomab D-610. 2021 [abgerufen am: 28.04.2026]. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-642/2021-06-07\\_Wortprotokoll\\_Blinatumomab\\_D-610.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-642/2021-06-07_Wortprotokoll_Blinatumomab_D-610.pdf).
64. Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH). S1-Leitlinie Akute lymphoblastische Leukämie – ALL - im Kindesalter. Version 7.0. 2021.
65. Gökbuget N, Hehn S, Wolf A. Die akute lymphatische Leukämie (ALL) des Erwachsenen. 2023.
66. Brüggemann M, Schrauder A, Raff T, Pfeifer H, Dworzak M, Ottmann O, et al. Standardized MRD quantification in European ALL trials: proceedings of the Second International Symposium on MRD assessment in Kiel, Germany, 18–20 September 2008. *Leukemia*. 2010;24(3):521-535.
67. Brüggemann M, Raff T, Flohr T, Gökbuget N, Nakao M, Droese J, et al. Clinical significance of minimal residual disease quantification in adult patients with standard-risk acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2006;107(3):1116-1123.
68. Raff T, Gökbuget N, Lüschen S, Reutzel R, Ritgen M, Irmer S, et al. Molecular relapse in adult standard-risk ALL patients detected by prospective MRD monitoring during and after maintenance treatment: data from the GMALL 06/99 and 07/03 trials. *Blood*. 2007;109(3):910-915.
69. Möricke A, Zimmermann M, Reiter A, Henze G, Schrauder A, Gadner H, et al. Long-term results of five consecutive trials in childhood acute lymphoblastic leukemia performed by the ALL-BFM study group from 1981 to 2000. *Leukemia*. 2010;24(2):265-284.
70. van Dongen JJ, Seriu T, Panzer-Grümayer ER, Biondi A, Pongers-Willemse MJ, Corral L, et al. Prognostic value of minimal residual disease in acute lymphoblastic leukaemia in childhood. *Lancet*. 1998;352(9142):1731-1738.
71. Conter V, Bartram CR, Valsecchi MG, Schrauder A, Panzer-Grümayer R, Möricke A, et al. Molecular response to treatment redefines all prognostic factors in children and adolescents with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia: results in 3184 patients of the AIEOP-BFM ALL 2000 study. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2010;115(16):3206-3214.
72. Bartram CR, Schrauder A, Köhler R, Schrappe M. Acute lymphoblastic leukemia in children: treatment planning via minimal residual disease assessment. *Deutsches Ärzteblatt International*. 2012;109(40):652.
73. Flohr T, Schrauder A, Cazzaniga G, Panzer-Grümayer R, van der Velden V, Fischer S, et al. Minimal residual disease-directed risk stratification using real-time quantitative PCR analysis of immunoglobulin and T-cell receptor gene rearrangements in the international multicenter trial AIEOP-BFM ALL 2000 for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*. 2008;22(4):771-782.
74. Borowitz MJ, Devidas M, Hunger SP, Bowman WP, Carroll AJ, Carroll WL, et al. Clinical significance of minimal residual disease in childhood acute lymphoblastic leukemia and its relationship to other prognostic factors: a Children's Oncology Group study. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2008;111(12):5477-5485.

75. Bergfelt E, Kozlowski P, Ahlberg L, Hulegårdh E, Häggglund H, Karlsson K, et al. Satisfactory outcome after intensive chemotherapy with pragmatic use of minimal residual disease (MRD) monitoring in older patients with Philadelphia-negative B cell precursor acute lymphoblastic leukaemia: a Swedish registry-based study. *Medical Oncology*. 2015;32(4):135.
76. Brüggemann M, Raff T, Kneba M. Has MRD monitoring superseded other prognostic factors in adult ALL? *Blood*. 2012;120(23):4470-4481.
77. Hellström-Lindberg E, Gulbrandsen N, Lindberg G, Ahlgren T, Dahl IMS, Dybedal I, et al. A validated decision model for treating the anaemia of myelodysplastic syndromes with erythropoietin+ granulocyte colony-stimulating factor: significant effects on quality of life. *British journal of haematology*. 2003;120(6):1037-1046.
78. Spinelli O, Peruta B, Tosi M, Guerini V, Salvi A, Zanotti MC, et al. Clearance of minimal residual disease after allogeneic stem cell transplantation and the prediction of the clinical outcome of adult patients with high-risk acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica*. 2007;92(5):612-618.
79. Bader P, Kreyenberg H, Henze GnH, Eckert C, Reising M, Willasch A, 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*. 2009;27(3):377-384.
80. Paunescu A-C, Copie CB, Malak S, Gouill SL, Ribrag V, Bouabdallah K, et al. Quality of life of survivors 1 year after the diagnosis of diffuse large B-cell lymphoma: a LYSA study. *Annals of hematology*. 2022;101(2):317-332.
81. Weber HJ, Corson S, Li J, Mercier F, Roychoudhury S, Sailer MO, et al. Duration of and time to response in oncology clinical trials from the perspective of the estimand framework. *Pharmaceutical Statistics*. 2024;23(1):91-106.
82. Psychosoziale Arbeitsgemeinschaft in der Pädiatrischen Onkologie und Hämatologie (PSAPOH). Psychosoziale Arbeitsgemeinschaft in der Pädiatrischen Onkologie und Hämatologie (PSAPOH). Psychosoziale Versorgung in der Pädiatrischen Onkologie und Hämatologie (AWMF-Leitlinie). 2019.
83. Sive JI, Buck G, Fielding A, Lazarus HM, Litzow MR, Luger S, et al. Outcomes in older adults with acute lymphoblastic leukaemia (ALL): results from the international MRC UKALL XII/ECOG 2993 trial. *British journal of haematology*. 2012;157(4):463-471.
84. IQWiG. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allogene Stammzelltransplantation bei aggressiven B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen und bei T-Zell-Non-Hodgkin-Lymphome. 26.03.2019. 2019.
85. Oskarsson T, Soderhall S, Arvidson J, Forestier E, Montgomery S, Bottai M, et al. Relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia in the Nordic countries: prognostic factors, treatment and outcome. *Haematologica*. 2016;101(1):68-76.
86. Nguyen K, Devidas M, Cheng SC, La M, Raetz EA, Carroll WL, et al. Factors influencing survival after relapse from acute lymphoblastic leukemia: a Children's Oncology Group study. *Leukemia*. 2008;22(12):2142-2150.
87. Molina JC, Carraway HE. Treatment of relapsed acute lymphocytic leukemia in adult patients. *Current Treatment Options in Oncology*. 2024;25(8):993-1010.
88. Bundesministerium der Justiz und Verbraucherschutz (BMJV). Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz - AMG):. Neugefasst durch Bek. v. 12.12.2005 I 3394; zuletzt geändert durch Art. 2 G v. 23.10.2024 | Nr. 324. 2024 [abgerufen am: 28.04.2026]. Verfügbar unter: [https://www.gesetze-im-internet.de/amg\\_1976/AMG.pdf](https://www.gesetze-im-internet.de/amg_1976/AMG.pdf).

89. Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) & Deutsche Forschungsgesellschaft (DFG). Grundsätze und Verantwortlichkeiten bei der Durchführung klinischer Studien. 25.05.2011. 2011.
90. Gemeinsamer Bundesausschluss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Blinatumomab (Neubewertung nach Fristablauf). 2017 [abgerufen am: 30.04.2026]. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3159/2017-12-07\\_AM-RL-XII\\_Blinatumomab\\_D-289\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3159/2017-12-07_AM-RL-XII_Blinatumomab_D-289_BAnz.pdf).
91. Gemeinsamer Bundesausschluss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ponatinib 2020. 2020 [abgerufen am: 30.04.2026]. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4549/2020-11-20\\_AM-RL-XII\\_Ponatinib\\_D-554\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4549/2020-11-20_AM-RL-XII_Ponatinib_D-554_BAnz.pdf).
92. Gemeinsamer Bundesausschluss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ibrutinib 2016. 2016 [abgerufen am: 30.04.2026]. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2652/2016-07-21\\_AM-RL-XII\\_Ibrutinib\\_D-212\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2652/2016-07-21_AM-RL-XII_Ibrutinib_D-212_BAnz.pdf).
93. IQWiG. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden, Version 8.0. 2025.
94. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2016-B-136: Inotuzumab Ozogamicin zur Behandlung der akuten lymphatischen Leukämie. 2016.
95. Pfizer Inc. Statistical Analysis Plan - 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 - Study ITCC-059 (WI203581) v5.0. 2022.
96. Pfizer Inc. Statistical Analysis Plan - A Phase I Study of Inotuzumab Ozogamicin as a Single Agent for Pediatric Patients in Japan with Relapsed/Refractory CD22-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia - Study INO-Ped-ALL-1 v1.4. 2021.
97. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofovirafenamid (neues Anwendungsgebiet: HIV-Infektion, 6 bis < 12 Jahre). 2018 [abgerufen am: 28.04.2026]. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/341/>.
98. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Perampanel (Neues Anwendungsgebiet: Epilepsie, fokale Anfälle, 4 bis < 12 Jahre). 2020 [abgerufen am: 28.04.2026]. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/632/>.
99. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Doravirin/Lamivudin/Tenofoviridisoproxil (Neues Anwendungsgebiet: HIV-Infektion, 12 bis < 18 Jahre). 2022 [abgerufen am: 28.04.2026]. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/828/>.

100. Nakayama H, Ogawa C, Sekimizu M, Fujisaki H, Kosaka Y, Hashimoto H, et al. A phase I study of inotuzumab ozogamicin as a single agent in pediatric patients in Japan with relapsed/refractory CD22-positive acute lymphoblastic leukemia (INO-Ped-ALL-1). *Int J Hematol.* 2022;116(4):612-621.
101. Brivio E, Locatelli F, Lopez-Yurda M, Malone A, Diaz-de-Heredia C, Bielorai B, et al. A phase 1 study of inotuzumab ozogamicin in pediatric relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia (ITCC-059 study). *Blood.* 2021;137(12):1582-1590.
102. Pennesi E, Michels N, Brivio E, van der Velden VHJ, Jiang Y, Thanos A, et al. Inotuzumab ozogamicin as single agent in pediatric patients with relapsed and refractory acute lymphoblastic leukemia: results from a phase II trial. *Leukemia.* 2022;36(6):1516-1524.
103. EU-Clinical Trials Register (EU-CTR). 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. ID: 2016-000227-71. 2026 [abgerufen am: 27.04.2026]. Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2016-000227-71](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000227-71).
104. WHO ICTRP. 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 - ITCC-059. ID: EUCTR2016-000227-71-AT. 2026 [abgerufen am: 27.04.2026]. Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000227-71-AT>.
105. WHO ICTRP. 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. ID: NL-OMON27023. 2026 [abgerufen am: 27.04.2026]. Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON27023>.
106. WHO ICTRP. 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. ID: CTIS2023-504694-20-00. 2026 [abgerufen am: 19.05.2026]. Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTIS2023-504694-20-00>.
107. Clinical Trials Information System (CTIS). 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. ID: 2023-504694-20-00. 2026 [abgerufen am: 27.04.2026]. Verfügbar unter: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-504694-20-00>.
108. WHO ICTRP. A Phase I study of Inotuzumab Ozogamicin as a single agent for pediatric patients in Japan with relapsed/refractory CD22-positive Acute Lymphoblastic Leukemia - A Phase I study of Inotuzumab Ozogamicin as a single agent for pediatric patients in Japan with relapsed/refractory CD22-positive Acute Lymphoblastic Leukemia. ID: JPRN-UMIN000033351. 2026 [abgerufen am: 27.04.2026]. Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000033351>.
109. Ronckers CM SC, Grabow D, Erdmann F., Deutsches Kinderkrebsregister (DKKR) - Annual Report 2022 (1980-2021). 2025.
110. Ministry of Health LaWM. Ministerial Ordinance on Good Clinical Practice for Drugs. 20.05.2022. 2022.

111. Hoelzer D, Bassan R, Dombret H, Fielding A, Ribera JM, Buske C, et al. Acute lymphoblastic leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2016;27(suppl 5):v69-v82.
112. Gottfried, E. Hämatologie. Akute lymphatische Leukämie (ALL). *JOURNAL ONKOLOGIE.* MedTriX GmbH; 2022 [abgerufen am: 28.04.2026]. Verfügbar unter: <https://www.journalonko.de/haematologie/akute-lymphatische-leukaemie-all>.
113. Topp MS, Gökbuget N, Zugmaier G, Klappers P, Stelljes M, Neumann S, et al. 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. *Journal of Clinical Oncology.* 2014;32(36):4134-4140.
114. Maude SL, Frey N, Shaw PA, Aplenc R, Barrett DM, Bunin NJ, et al. Chimeric antigen receptor T cells for sustained remissions in leukemia. *New England Journal of Medicine.* 2014;371(16):1507-1517.
115. Myers RM, Taraseviciute A, Steinberg SM, Lambie AJ, Sheppard J, Yates B, et al. Blinatumomab Nonresponse and High-Disease Burden Are Associated With Inferior Outcomes After CD19-CAR for B-ALL. *Journal of Clinical Oncology.* 2022;40(9):932-944.
116. Aparicio-Perez C, Carmona M, Benabdellah K, Herrera C. Failure of ALL recognition by CAR T cells: a review of CD 19-negative relapses after anti-CD 19 CAR-T treatment in B-ALL. *Front Immunol.* 2023;14:1165870.
117. Mejstříková E, Hrusak O, Borowitz MJ, Whitlock JA, Brethon B, Trippett TM, et al. CD19-negative relapse of pediatric B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia following blinatumomab treatment. *Blood Cancer Journal.* 2017;7(12):659.
118. AlMalki M, Abdulatef M, Altrabolsi H, Shubayr N. Outcomes of children treated for relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia: A single tertiary care center experience. *Cancer Reports.* 2024;7(7):e2117.
119. Pfizer Pharma GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Inotuzumab Ozogamicin (BESPONSA®). Modul 4A. 2017.
120. Neaga A, Jimbu L, Mesaros O, Bota M, Lazar D, Cainap S, et al. Why do children with acute lymphoblastic leukemia fare better than adults? *Cancers.* 2021;13(15):3886.
121. Jeha S, Gaynon PS, Razzouk BI, Franklin J, Kadota R, Shen V, et al. Phase II study of clofarabine in pediatric patients with refractory or relapsed acute lymphoblastic leukemia. *Journal of Clinical Oncology.* 2006;24(12):1917-1923.
122. von Stackelberg A, Locatelli F, Zugmaier G, Handgretinger R, Trippett TM, Rizzari C, et al. Phase I/Phase II Study of Blinatumomab in Pediatric Patients With Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Clin Oncol.* 2016;34(36):4381-4389.
123. Choi JY, Hong CR, Hong KT, Kang HJ, Kim S, Lee JW, et al. Effectiveness and safety of clofarabine monotherapy or combination treatment in relapsed/refractory childhood acute lymphoblastic leukemia: a pragmatic, non-interventional study in Korea. *Cancer Research and Treatment: Official Journal of Korean Cancer Association.* 2021;53(4):1184-1194.
124. Willasch A, Kreyenberg H, Klingebiel T, Bader P. Prognostic Value of Minimal Residual Disease Monitoring in the Context of Allogeneic Stem Cell Transplantation in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *The European Journal of Clinical & Medical Oncology.* 2010;2(2):101.

125. Locatelli F, Zugmaier G, Rizzari C, Morris JD, Gruhn B, Klingebiel T, et al. Effect of blinatumomab vs chemotherapy on event-free survival among children with high-risk first-relapse B-cell acute lymphoblastic leukemia: a randomized clinical trial. *Jama*. 2021;325(9):843-854.
126. Tallen G, Kühl S-J. Spendersuche - Spendertypen, zuletzt geändert: 09.05.2024 [online]. Kinderblutkrankheiten.de - Informationsportal zu Blut- und Gerinnungserkrankungen bei Kindern und Jugendlichen. . 2024 [abgerufen am: 28.04.2026]. Verfügbar unter: [https://www.kinderblutkrankheiten.de/patienten/behandlung/stammzelltransplantation/vorbereitung\\_der\\_szt/spendersuche/](https://www.kinderblutkrankheiten.de/patienten/behandlung/stammzelltransplantation/vorbereitung_der_szt/spendersuche/).
127. Erica Brivio NP, Anneke Ammerlaan, Yilin Jiang, Vincent van der Velden, Andrej Lissat, Anna Nilsson, Bella Bieloirai, Barbara De Moerloose, Susana Rives, Alba Rubio-San-Simón, Uta Dirksen, Gernot Engstler, Benedicte Bruno, Cristina Diaz-de-Heredia, Benoit Brethon, Francisco Bautista, Fanny Rialland, Jan Starý, Marlene Pasquet, Karsten Nysom, Nicoletta Bertorello, Peter Bader, Jochen Buechner, Inge Van Der Sluis, Barbara Sleight, Franco Locatelli, C. Michel Zwaan. Inotuzumab Ozogamicin In Pediatric CD22-Positive Very High Risk First Relapse B-Cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia: Preliminary Results Of The ITCC-059 Study. European Hematology Association (EHA) Congress 2025.
128. v. Stackelberg A, Jäschke K, Jousseume E, Templin C, Jeratsch U, Kosmides D, et al. Tisagenlecleucel vs. historical standard of care in children and young adult patients with relapsed/refractory B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*. 2023;37(12):2346-2355.
129. Sun W, Malvar J, Sposto R, Verma A, Wilkes JJ, Dennis R, et al. Outcome of children with multiply relapsed B-cell acute lymphoblastic leukemia: a therapeutic advances in childhood leukemia & lymphoma study. *Leukemia*. 2018;32(11):2316-2325.
130. Yamanaka J, Bon V, Schrauder A, Peters C, Henze G, von Stackelberg A. Risk Factors, Treatment and Outcome of 2nd Relapse of Acute Lymphoblastic Leukemia in Children. Results of the ALL-REZ BFM Registry. *Blood*. 2012;120(21):668.
131. Hummel H, Topp M, Chang E, Chia V, Kelsh M. Adverse events in adults with relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia (all): a literature review of recent clinical trials. *J Leuk*. 2016;4(208):2.
132. Ohanian M, Kantarjian H, Guy D, Thomas D, Jabbour E, O'Brien S. Inotuzumab ozogamicin in B-cell acute lymphoblastic leukemias and non-Hodgkin's lymphomas. *Expert Opin Biol Ther*. 2015;15(4):601-611.
133. Shor B, Gerber H-P, Sapra P. Preclinical and clinical development of inotuzumab-ozogamicin in hematological malignancies. *Molecular immunology*. 2015;67(2):107-116.
134. Kantarjian HM, DeAngelo DJ, Stelljes M, Liedtke M, Stock W, Gökbuget N, et al. Inotuzumab ozogamicin versus standard of care in relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia: Final report and long-term survival follow-up from the randomized, phase 3 INO-VATE study. *Cancer*. 2019;125(14):2474-2487.
135. Pfizer Inc. Extrapolation Report for Pediatric Population BESPONSA (Inotuzumab Ozogamicin). 2023.
136. Viardot A, Locatelli F, Stieglmaier J, Zaman F, Jabbour E. Concepts in immuno-oncology: tackling B cell malignancies with CD19-directed bispecific T cell engager therapies. *Annals of Hematology*. 2020;99:2215-2229.

137. Dourthe M-E, Rabian F, Yakouben K, Chevillon F, Cabannes-Hamy A, Méchinaud F, et al. Determinants of CD19-positive vs CD19-negative relapse after tisagenlecleucel for B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*. 2021;35(12):3383-3393.
138. Piccaluga PP, Arpinati M, Candoni A, Laterza C, Paolini S, Gazzola A, et al. Surface antigens analysis reveals significant expression of candidate targets for immunotherapy in adult acute lymphoid leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2011;52(2):325-327.
139. Kantarjian H, Thomas D, Jorgensen J, Jabbour E, Kebriaei P, Rytting M, et al. Inotuzumab ozogamicin, an anti-CD22-calecheamicin conjugate, for refractory and relapsed acute lymphocytic leukaemia: a phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2012;13(4):403-411.
140. Kantarjian H, Thomas D, Jorgensen J, Kebriaei P, Jabbour E, Rytting M, et al. Results of inotuzumab ozogamicin, a CD22 monoclonal antibody, in refractory and relapsed acute lymphocytic leukemia. *Cancer*. 2013;119(15):2728-2736.
141. Yilmaz M, Richard S, Jabbour E. The clinical potential of inotuzumab ozogamicin in relapsed and refractory acute lymphocytic leukemia. *Therapeutic Advances in Hematology*. 2015;6(5):253-261.
142. Ma Q, Zhang J, O'Brien E, Martin AL, Agostinho AC. Tisagenlecleucel versus historical standard therapies for pediatric relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia. *Journal of Comparative Effectiveness Research*. 2020;9(12):849-860.
143. Kantarjian HM, DeAngelo DJ, Stelljes M, Martinelli G, Liedtke M, Stock W, et al. Inotuzumab Ozogamicin versus Standard Therapy for Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med*. 2016;375(8):740-753.
144. Stelljes M, Su Y, Fahrbach K, Vandendries E, Page V, Onyekwere U, et al. Indirect Treatment Comparison (ITC) of Inotuzumab Ozogamicin (InO) and Blinatumomab (Blina) for Relapsed or Refractory (RR) Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL). *Blood*. 2017;130(Supplement 1):2558-2558.
145. Schmiegelow K, Attarbaschi A, Barzilai S, Escherich G, Frandsen TL, Halsey C, et al. Consensus definitions of 14 severe acute toxic effects for childhood lymphoblastic leukaemia treatment: a Delphi consensus. *The Lancet Oncology*. 2016;17(6):e231-e239.
146. Pfizer Inc. Studienprotokoll - A Phase I Study of Inotuzumab Ozogamicin as a Single Agent for Pediatric Patients in Japan with Relapsed/Refractory CD22-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia - Study INO-Ped-ALL-1 v5.0. 2020.



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

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

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

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

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

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

|                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                 |
|------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| <b>Datenbankname</b>   | Cochrane Central Register of Controlled Trials March 2026                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                 |
| <b>Suchoberfläche</b>  | Ovid                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                 |
| <b>Datum der Suche</b> | 16.04.2026                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                 |
| <b>Zeitsegment</b>     | 1991 bis Datum der Suche                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                 |
| <b>Suchfilter</b>      | Keine                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                 |
| <b>#</b>               | <b>Suchbegriffe</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | <b>Ergebnis</b> |
| 1                      | exp Inotuzumab Ozogamicin/                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 37              |
| 2                      | (Inotuzumab Ozogamicin or Inotuzuma-Ozogamicin or InotuzumabOzogamicin).mp.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 122             |
| 3                      | Besponsa.mp.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 5               |
| 4                      | (CMC544 or CMC-544 or CMC 544).mp.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 8               |
| 5                      | (calicheamicin adj3 CD22 antibody adj3 conjugate*).mp.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 23              |
| 6                      | (CMC 544 or CMC-544 or CMC544).mp.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 8               |
| 7                      | ("pf 05208773" or pf-05208773 or pf05208773).mp.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 4               |
| 8                      | (pf 5208773 or pf-5208773 or pf5208773).mp.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 0               |
| 9                      | (way 207294 or way-207294 or way207294).mp.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 0               |
| 10                     | 1 or 2 or 3 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 122             |
| 11                     | exp Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma/                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 1634            |
| 12                     | (lymph* adj3 (leuk?emia? or lymphoma?)).mp.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 19253           |
| 13                     | ALL.ti,ab.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 568433          |
| 14                     | 11 or 12 or 13                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 580087          |
| 15                     | 10 and 14                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 121             |
| 16                     | exp adolescent/ or exp child/ or exp infant/ or (infant disease* or childhood disease*).ti,ab,kf. or (adolescen* or babies or baby or boy? or boyfriend or boyhood or girlfriend or girlhood or child* or girl? or infan* or juvenil* or kid? or minors or minors* or neonat* or neo-nat* or newborn* or new-born* or paediatric* or peadiatric* or pediatric* or perinat* or preschool* or puber* or pubescen* or school* or teen* or toddler? or underage? or under-age? or youth*).ti,ab,kf. or (pediatric* or paediatric* or infan* or child* or adolescen* or young).jn,jw. or (pediatric* or paediatric* or infan* or child* or adolescen* or young).in. | 416700          |
| 17                     | 15 and 16                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 27              |
| 18                     | limit 17 to (english or german)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 27              |
| 19                     | remove duplicates from 18                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | <b>17</b>       |

|                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                 |
|------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| <b>Datenbankname</b>   | MEDLINE (Ovid Medline and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                 |
| <b>Suchoberfläche</b>  | Ovid                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                 |
| <b>Datum der Suche</b> | 16.04.2026                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                 |
| <b>Zeitsegment</b>     | 1946 bis Datum der Suche                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                 |
| <b>Suchfilter</b>      | Keine                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                 |
| <b>#</b>               | <b>Suchbegriffe</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | <b>Ergebnis</b> |
| 1                      | exp Inotuzumab Ozogamicin/                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 300             |
| 2                      | (Inotuzumab Ozogamicin or Inotuzuma-Ozogamicin or InotuzumabOzogamicin).mp.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 529             |
| 3                      | Besponsa.mp.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 20              |
| 4                      | (CMC544 or CMC-544 or CMC 544).mp.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 24              |
| 5                      | (calicheamicin adj3 CD22 antibody adj3 conjugate*).mp.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 13              |
| 6                      | (CMC 544 or CMC-544 or CMC544).mp.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 24              |
| 7                      | ("pf 05208773" or pf-05208773 or pf05208773).mp.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 0               |
| 8                      | (pf 5208773 or pf-5208773 or pf5208773).mp.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 0               |
| 9                      | (way 207294 or way-207294 or way207294).mp.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 1               |
| 10                     | 1 or 2 or 3 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 538             |
| 11                     | exp Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma/                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 36864           |
| 12                     | (lymph* adj3 (leuk?emia? or lymphoma?)).mp.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 361933          |
| 13                     | ALL.ti,ab.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 5839848         |
| 14                     | 11 or 12 or 13                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 6114370         |
| 15                     | 10 and 14                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 490             |
| 16                     | exp adolescent/ or exp child/ or exp infant/ or (infant disease* or childhood disease*).ti,ab,kf. or (adolescen* or babies or baby or boy? or boyfriend or boyhood or girlfriend or girlhood or child* or girl? or infan* or juvenil* or kid? or minors or minors* or neonat* or neo-nat* or newborn* or new-born* or paediatric* or peadiatric* or pediatric* or perinat* or preschool* or puber* or pubescen* or school* or teen* or toddler? or underage? or under-age? or youth*).ti,ab,kf. or (pediatric* or paediatric* or infan* or child* or adolescen* or young).jn,jw. or (pediatric* or paediatric* or infan* or child* or adolescen* or young).in. | 6426525         |
| 17                     | 15 and 16                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 181             |
| 18                     | limit 17 to (english or german)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 173             |
| 19                     | remove duplicates from 18                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | <b>173</b>      |

|                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                 |
|------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| <b>Datenbankname</b>   | Embase                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                 |
| <b>Suchoberfläche</b>  | Ovid                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                 |
| <b>Datum der Suche</b> | 16.04.2026                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                 |
| <b>Zeitsegment</b>     | 1974 bis Datum der Suche                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                 |
| <b>Suchfilter</b>      | Keine                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                 |
| <b>#</b>               | <b>Suchbegriffe</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | <b>Ergebnis</b> |
| 1                      | inotuzumab ozogamicin/                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 2614            |
| 2                      | (Inotuzumab Ozogamicin or Inotuzuma-Ozogamicin or InotuzumabOzogamicin).mp.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 2657            |
| 3                      | Besponsa.mp.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 147             |
| 4                      | (CMC544 or CMC-544 or CMC 544).mp.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 179             |
| 5                      | (calicheamicin adj3 CD22 antibody adj3 conjugate*).mp.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 67              |
| 6                      | (CMC 544 or CMC-544 or CMC544).mp.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 179             |
| 7                      | ("pf 05208773" or pf-05208773 or pf05208773).mp.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 2               |
| 8                      | (pf 5208773 or pf-5208773 or pf5208773).mp.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 0               |
| 9                      | (way 207294 or way-207294 or way207294).mp.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 0               |
| 10                     | 1 or 2 or 3 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 2664            |
| 11                     | exp acute lymphoblastic leukemia/                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 99635           |
| 12                     | (lymph* adj3 (leuk?emia? or lymphoma?)).mp.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 603567          |
| 13                     | ALL.ti,ab.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 9558969         |
| 14                     | 11 or 12 or 13                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 9963585         |
| 15                     | 10 and 14                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 2314            |
| 16                     | exp adolescence/ or exp adolescent/ or exp child/ or exp childhood disease/ or exp infant disease/ or (adolescen* or babies or baby or boy? or boyfriend or boyhood or girlfriend or girlhood or child* or girl? or infan* or juvenil* or juvenile* or kid? or minors or minors* or neonat* or neonat* or neo-nata* or newborn* or new-born* or paediatric* or peadiatric* or pediatric* or perinat* or preschool* or puber* or pubescen* or school or school child* or school* or schoolchild* or schoolchild* or teen* or toddler? or underage? or under-age? or youth*).ti,ab,kw. | 7558094         |
| 17                     | 15 and 16                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 763             |
| 18                     | 17 not Medline.cr.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 760             |
| 19                     | limit 18 to (english or german)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 751             |
| 20                     | remove duplicates from 19                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | <b>610</b>      |

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

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

|                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                 |
|------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| <b>Datenbankname</b>   | Cochrane Central Register of Controlled Trials March 2026                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                 |
| <b>Suchoberfläche</b>  | Ovid                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                 |
| <b>Datum der Suche</b> | 16.04.2026                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                 |
| <b>Zeitsegment</b>     | 1991 bis Datum der Suche                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                 |
| <b>Suchfilter</b>      | Keine                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                 |
| <b>#</b>               | <b>Suchbegriffe</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | <b>Ergebnis</b> |
| 1                      | exp Inotuzumab Ozogamicin/                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 37              |
| 2                      | (Inotuzumab Ozogamicin or Inotuzuma-Ozogamicin or InotuzumabOzogamicin).mp.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 122             |
| 3                      | Besponsa.mp.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 5               |
| 4                      | (CMC544 or CMC-544 or CMC 544).mp.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 8               |
| 5                      | (calicheamicin adj3 CD22 antibody adj3 conjugate*).mp.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 23              |
| 6                      | (CMC 544 or CMC-544 or CMC544).mp.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 8               |
| 7                      | ("pf 05208773" or pf-05208773 or pf05208773).mp.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 4               |
| 8                      | (pf 5208773 or pf-5208773 or pf5208773).mp.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 0               |
| 9                      | (way 207294 or way-207294 or way207294).mp.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 0               |
| 10                     | 1 or 2 or 3 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 122             |
| 11                     | exp Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma/                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 1634            |
| 12                     | (lymph* adj3 (leuk?emia? or lymphoma?)).mp.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 19253           |
| 13                     | ALL.ti,ab.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 568433          |
| 14                     | 11 or 12 or 13                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 580087          |
| 15                     | 10 and 14                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 121             |
| 16                     | exp adolescent/ or exp child/ or exp infant/ or (infant disease* or childhood disease*).ti,ab,kf. or (adolescen* or babies or baby or boy? or boyfriend or boyhood or girlfriend or girlhood or child* or girl? or infan* or juvenil* or kid? or minors or minors* or neonat* or neo-nat* or newborn* or new-born* or paediatric* or peadiatric* or pediatric* or perinat* or preschool* or puber* or pubescen* or school* or teen* or toddler? or underage? or under-age? or youth*).ti,ab,kf. or (pediatric* or paediatric* or infan* or child* or adolescen* or young).jn,jw. or (pediatric* or paediatric* or infan* or child* or adolescen* or young).in. | 416700          |
| 17                     | 15 and 16                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 27              |
| 18                     | limit 17 to (english or german)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 27              |
| 19                     | remove duplicates from 18                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 17              |

|                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                 |
|------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| <b>Datenbankname</b>   | MEDLINE (Ovid Medline and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                 |
| <b>Suchoberfläche</b>  | Ovid                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                 |
| <b>Datum der Suche</b> | 16.04.2026                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                 |
| <b>Zeitsegment</b>     | 1946 bis Datum der Suche                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                 |
| <b>Suchfilter</b>      | Keine                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                 |
| <b>#</b>               | <b>Suchbegriffe</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | <b>Ergebnis</b> |
| 1                      | exp Inotuzumab Ozogamicin/                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 300             |
| 2                      | (Inotuzumab Ozogamicin or Inotuzuma-Ozogamicin or InotuzumabOzogamicin).mp.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 529             |
| 3                      | Besponsa.mp.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 20              |
| 4                      | (CMC544 or CMC-544 or CMC 544).mp.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 24              |
| 5                      | (calicheamicin adj3 CD22 antibody adj3 conjugate*).mp.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 13              |
| 6                      | (CMC 544 or CMC-544 or CMC544).mp.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 24              |
| 7                      | ("pf 05208773" or pf-05208773 or pf05208773).mp.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 0               |
| 8                      | (pf 5208773 or pf-5208773 or pf5208773).mp.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 0               |
| 9                      | (way 207294 or way-207294 or way207294).mp.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 1               |
| 10                     | 1 or 2 or 3 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 538             |
| 11                     | exp Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma/                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 36864           |
| 12                     | (lymph* adj3 (leuk?emia? or lymphoma?)).mp.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 361933          |
| 13                     | ALL.ti,ab.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 5839848         |
| 14                     | 11 or 12 or 13                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 6114370         |
| 15                     | 10 and 14                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 490             |
| 16                     | exp adolescent/ or exp child/ or exp infant/ or (infant disease* or childhood disease*).ti,ab,kf. or (adolescen* or babies or baby or boy? or boyfriend or boyhood or girlfriend or girlhood or child* or girl? or infan* or juvenil* or kid? or minors or minors* or neonat* or neo-nat* or newborn* or new-born* or paediatric* or peadiatric* or pediatric* or perinat* or preschool* or puber* or pubescen* or school* or teen* or toddler? or underage? or under-age? or youth*).ti,ab,kf. or (pediatric* or paediatric* or infan* or child* or adolescen* or young).jn,jw. or (pediatric* or paediatric* or infan* or child* or adolescen* or young).in. | 6426525         |
| 17                     | 15 and 16                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 181             |
| 18                     | limit 17 to (english or german)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 173             |
| 19                     | remove duplicates from 18                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | <b>173</b>      |

|                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                 |
|------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| <b>Datenbankname</b>   | Embase                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                 |
| <b>Suchoberfläche</b>  | Ovid                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                 |
| <b>Datum der Suche</b> | 16.04.2026                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                 |
| <b>Zeitsegment</b>     | 1974 bis Datum der Suche                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                 |
| <b>Suchfilter</b>      | Keine                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                 |
| <b>#</b>               | <b>Suchbegriffe</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | <b>Ergebnis</b> |
| 1                      | inotuzumab ozogamicin/                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 2614            |
| 2                      | (Inotuzumab Ozogamicin or Inotuzuma-Ozogamicin or InotuzumabOzogamicin).mp.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 2657            |
| 3                      | Besponsa.mp.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 147             |
| 4                      | (CMC544 or CMC-544 or CMC 544).mp.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 179             |
| 5                      | (calicheamicin adj3 CD22 antibody adj3 conjugate*).mp.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 67              |
| 6                      | (CMC 544 or CMC-544 or CMC544).mp.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 179             |
| 7                      | ("pf 05208773" or pf-05208773 or pf05208773).mp.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 2               |
| 8                      | (pf 5208773 or pf-5208773 or pf5208773).mp.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 0               |
| 9                      | (way 207294 or way-207294 or way207294).mp.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 0               |
| 10                     | 1 or 2 or 3 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 2664            |
| 11                     | exp acute lymphoblastic leukemia/                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 99635           |
| 12                     | (lymph* adj3 (leuk?emia? or lymphoma?)).mp.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 603567          |
| 13                     | ALL.ti,ab.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 9558969         |
| 14                     | 11 or 12 or 13                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 9963585         |
| 15                     | 10 and 14                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 2314            |
| 16                     | exp adolescence/ or exp adolescent/ or exp child/ or exp childhood disease/ or exp infant disease/ or (adolescen* or babies or baby or boy? or boyfriend or boyhood or girlfriend or girlhood or child* or girl? or infan* or juvenil* or juvenile* or kid? or minors or minors* or neonat* or neonat* or neo-nata* or newborn* or new-born* or paediatric* or peadiatric* or pediatric* or perinat* or preschool* or puber* or pubescen* or school or school child* or school* or schoolchild* or schoolchild* or teen* or toddler? or underage? or under-age? or youth*).ti,ab,kw. | 7558094         |
| 17                     | 15 and 16                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 763             |
| 18                     | 17 not Medline.cr.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 760             |
| 19                     | limit 18 to (english or german)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 751             |
| 20                     | remove duplicates from 19                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | <b>610</b>      |



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

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

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

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

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

|                        |                                                                                                                     |
|------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Studienregister</b> | <a href="https://clinicaltrials.gov">clinicaltrials.gov</a>                                                         |
| <b>Internetadresse</b> | <a href="https://clinicaltrials.gov/">https://clinicaltrials.gov/</a>                                               |
| <b>Datum der Suche</b> | 17.04.2026                                                                                                          |
| <b>Suchstrategie</b>   | INOTUZUMAB OZOGAMICIN OR INOTUZUMAB OR BESPONSA OR CMC-544 OR PF-05208773 OR PF-5208773 OR WAY-207294 [Other terms] |
| <b>Treffer</b>         | 78                                                                                                                  |

|                        |                                                                                                                               |
|------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Studienregister</b> | <i>EU Clinical Trials Register</i>                                                                                            |
| <b>Internetadresse</b> | <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search</a> |
| <b>Datum der Suche</b> | 17.04.2026                                                                                                                    |
| <b>Suchstrategie</b>   | INOTUZUMAB OZOGAMICIN OR INOTUZUMAB OR BESPONSA OR CMC-544 OR PF-05208773 OR PF-5208773 OR WAY-207294 [ <i>SearchTerm</i> ]   |
| <b>Treffer</b>         | <b>18</b>                                                                                                                     |

|                        |                                                                                                                             |
|------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Studienregister</b> | <i>International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO)</i>              |
| <b>Internetadresse</b> | <a href="https://trialsearch.who.int/">https://trialsearch.who.int/</a>                                                     |
| <b>Datum der Suche</b> | 17.04.2026                                                                                                                  |
| <b>Suchstrategie</b>   | INOTUZUMAB OZOGAMICIN OR INOTUZUMAB OR BESPONSA OR CMC-544 OR PF-05208773 OR PF-5208773 OR WAY-207294 [ <i>SearchTerm</i> ] |
| <b>Treffer</b>         | <b>96</b>                                                                                                                   |

|                        |                                                                                                                                               |
|------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Studienregister</b> | <i>Clinical Trials Information System (CTIS)</i>                                                                                              |
| <b>Internetadresse</b> | <a href="https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en">https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en</a> |
| <b>Datum der Suche</b> | 17.04.2026                                                                                                                                    |
| <b>Suchstrategie:</b>  | INOTUZUMAB, OZOGAMICIN, BESPONSA, CMC-544, PF-05208773, PF-5208773, WAY-207294 [ <i>Textfeld</i> ]                                            |
| <b>Treffer</b>         | <b>15</b>                                                                                                                                     |

|                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Studienregister</b>                                                                         | Arzneimittel-Informationssystem (AMIce)                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Internetadresse</b>                                                                         | <a href="https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Arzneimittelinformationen/Arzneimittel-recherchieren/AMIce/Datenbankinformation-AMIce-Arzneimittel/_node.html">https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Arzneimittelinformationen/Arzneimittel-recherchieren/AMIce/Datenbankinformation-AMIce-Arzneimittel/_node.html</a> |
| <b>Datum der Suche</b>                                                                         | 16.04.2026                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>Eingabeoberfläche<sup>a</sup></b>                                                           | Arzneimittelname bzw. Stoffname                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>Suchstrategie:</b>                                                                          | INOTUZUMAB OZOGAMICIN OR INOTUZUMAB OR BESPONSA OR CMC-544 OR PF05208773 OR WAY207294 OR PF5208773                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Treffer</b>                                                                                 | <b>1</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| a: Die Suche erfolgte für jeden Suchbegriff und in jedem Suchfeld (Eingabeoberfläche) separat. |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |

|                                                                                                |                                                                                                       |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Studienregister</b>                                                                         | <i>Clinical Data</i> Suchportal der EMA                                                               |
| <b>Internetadresse</b>                                                                         | <a href="https://clinicaldata.ema.europa.eu">https://clinicaldata.ema.europa.eu</a>                   |
| <b>Datum der Suche</b>                                                                         | 16.04.2026                                                                                            |
| <b>Eingabeoberfläche<sup>a</sup></b>                                                           | Product name bzw. Active Substance/INN                                                                |
| <b>Suchstrategie:</b>                                                                          | INOTUZUMAB OZOGAMICIN OR INOTUZUMAB OR BESPONSA OR CMC-544 OR PF-05208773 OR PF-5208773 OR WAY-207294 |
| <b>Treffer</b>                                                                                 | <b>0</b>                                                                                              |
| a: Die Suche erfolgte für jeden Suchbegriff und in jedem Suchfeld (Eingabeoberfläche) separat. |                                                                                                       |

|                                      |                                                                                      |
|--------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Studienregister</b>               | Internetseite des G-BA                                                               |
| <b>Internetadresse</b>               | <a href="https://www.g-ba.de/sys/suche">https://www.g-ba.de/sys/suche</a>            |
| <b>Datum der Suche</b>               | 16.04.2026                                                                           |
| <b>Eingabeoberfläche<sup>a</sup></b> | Allgemeines Suchfeld                                                                 |
| <b>Suchstrategie:</b>                | INOTUZUMAB OZOGAMICIN OR INOTUZUMAB OR BESPONSA OR CMC544 OR PF05208773 OR WAY207294 |
| <b>Treffer</b>                       | <b>41</b>                                                                            |

**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**

|                        |                                                                                                                              |
|------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Studienregister</b> | <i>clinicaltrials.gov</i>                                                                                                    |
| <b>Internetadresse</b> | <a href="https://clinicaltrials.gov/">https://clinicaltrials.gov/</a>                                                        |
| <b>Datum der Suche</b> | 17.04.2026                                                                                                                   |
| <b>Suchstrategie</b>   | INOTUZUMAB OZOGAMICIN OR INOTUZUMAB OR BESPONSA OR CMC-544 OR PF-05208773 OR PF-5208773 OR WAY-207294 [ <i>Other terms</i> ] |
| <b>Treffer</b>         | <b>78</b>                                                                                                                    |

|                        |                                                                                                                               |
|------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Studienregister</b> | <i>EU Clinical Trials Register</i>                                                                                            |
| <b>Internetadresse</b> | <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search</a> |
| <b>Datum der Suche</b> | 17.04.2026                                                                                                                    |
| <b>Suchstrategie</b>   | INOTUZUMAB OZOGAMICIN OR INOTUZUMAB OR BESPONSA OR CMC-544 OR PF-05208773 OR PF-5208773 OR WAY-207294 [ <i>SearchTerm</i> ]   |
| <b>Treffer</b>         | <b>18</b>                                                                                                                     |

|                        |                                                                                                                             |
|------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Studienregister</b> | <i>International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO)</i>              |
| <b>Internetadresse</b> | <a href="https://trialsearch.who.int/">https://trialsearch.who.int/</a>                                                     |
| <b>Datum der Suche</b> | 17.04.2026                                                                                                                  |
| <b>Suchstrategie</b>   | INOTUZUMAB OZOGAMICIN OR INOTUZUMAB OR BESPONSA OR CMC-544 OR PF-05208773 OR PF-5208773 OR WAY-207294 [ <i>SearchTerm</i> ] |
| <b>Treffer</b>         | <b>96</b>                                                                                                                   |

|                        |                                                                                                                                               |
|------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Studienregister</b> | <i>Clinical Trials Information System (CTIS)</i>                                                                                              |
| <b>Internetadresse</b> | <a href="https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en">https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en</a> |
| <b>Datum der Suche</b> | 17.04.2026                                                                                                                                    |
| <b>Suchstrategie:</b>  | INOTUZUMAB, OZOGAMICIN, BESPONSA, CMC-544, PF-05208773, PF-5208773, WAY-207294 [ <i>Textfeld</i> ]                                            |
| <b>Treffer</b>         | <b>15</b>                                                                                                                                     |

|                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Studienregister</b>                                                                         | Arzneimittel-Informationssystem (AMIce)                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Internetadresse</b>                                                                         | <a href="https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Arzneimittelinformationen/Arzneimittel-recherchieren/AMIce/Datenbankinformation-AMIce-Arzneimittel/_node.html">https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Arzneimittelinformationen/Arzneimittel-recherchieren/AMIce/Datenbankinformation-AMIce-Arzneimittel/_node.html</a> |
| <b>Datum der Suche</b>                                                                         | 16.04.2026                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>Eingabeoberfläche<sup>a</sup></b>                                                           | Arzneimittelname bzw. Stoffname                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>Suchstrategie:</b>                                                                          | INOTUZUMAB OZOGAMICIN OR INOTUZUMAB OR BESPONSA OR CMC-544 OR PF05208773 OR WAY207294 OR PF5208773                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Treffer</b>                                                                                 | <b>1</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| a: Die Suche erfolgte für jeden Suchbegriff und in jedem Suchfeld (Eingabeoberfläche) separat. |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |

|                                                                                                |                                                                                                       |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Studienregister</b>                                                                         | <i>Clinical Data</i> Suchportal der EMA                                                               |
| <b>Internetadresse</b>                                                                         | <a href="https://clinicaldata.ema.europa.eu">https://clinicaldata.ema.europa.eu</a>                   |
| <b>Datum der Suche</b>                                                                         | 16.04.2026                                                                                            |
| <b>Eingabeoberfläche<sup>a</sup></b>                                                           | Product name bzw. Active Substance/INN                                                                |
| <b>Suchstrategie:</b>                                                                          | INOTUZUMAB OZOGAMICIN OR INOTUZUMAB OR BESPONSA OR CMC-544 OR PF-05208773 OR PF-5208773 OR WAY-207294 |
| <b>Treffer</b>                                                                                 | <b>0</b>                                                                                              |
| a: Die Suche erfolgte für jeden Suchbegriff und in jedem Suchfeld (Eingabeoberfläche) separat. |                                                                                                       |

|                                      |                                                                                      |
|--------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Studienregister</b>               | Internetseite des G-BA                                                               |
| <b>Internetadresse</b>               | <a href="https://www.g-ba.de/sys/suche">https://www.g-ba.de/sys/suche</a>            |
| <b>Datum der Suche</b>               | 16.04.2026                                                                           |
| <b>Eingabeoberfläche<sup>a</sup></b> | Allgemeines Suchfeld                                                                 |
| <b>Suchstrategie:</b>                | INOTUZUMAB OZOGAMICIN OR INOTUZUMAB OR BESPONSA OR CMC544 OR PF05208773 OR WAY207294 |
| <b>Treffer</b>                       | <b>41</b>                                                                            |

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

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

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

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

Alle Treffer wurden auf Titel- und Abstract-Ebene ausgeschlossen.

**Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

| Nr. | Referenz                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Ausschlussgrund |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| 1   | Rytting M, Triche L, Thomas D, O'Brien S, Kantarjian H. Initial experience with CMC-544 (inotuzumab ozogamicin) in pediatric patients with relapsed B-cell acute lymphoblastic leukemia. <i>Pediatric blood &amp; cancer</i> . 2014;61(2):369-372.                                                               | Publikationstyp |
| 2   | O'Brien MM, Ji L, Shah NN, Rheingold SR, Bhojwani D, Yuan CM, et al. Phase II trial of inotuzumab ozogamicin in children and adolescents with relapsed or refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia: Children's Oncology Group Protocol AALL1621. <i>Journal of Clinical Oncology</i> . 2022;40(9):956-967. | Publikationstyp |
| 3   | Metheny LL, Sobecks R, Cho C, Fu P, Margevicius S, Wang J, et al. A multicenter study of posttransplantation low-dose inotuzumab ozogamicin to prevent relapse of acute lymphoblastic leukemia. <i>Blood Advances</i> . 2024;8(6):1384-1391.                                                                     | Publikationstyp |
| 4   | Kantarjian H, Thomas D, Jorgensen J, Kebriaei P, Jabbour E, Rytting M, et al. Results of inotuzumab ozogamicin, a CD22 monoclonal antibody, in refractory and relapsed acute lymphocytic leukemia. <i>Cancer</i> . 2013;119(15):2728-2736.                                                                       | Publikationstyp |

| Nr. | Referenz                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Ausschlussgrund |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| 5   | Kantarjian H, Thomas D, Jorgensen J, Jabbour E, Kebriaei P, Rytting M, et al. Inotuzumab ozogamicin, an anti-CD22–calicheamicin conjugate, for refractory and relapsed acute lymphocytic leukaemia: a phase 2 study. The lancet oncology. 2012;13(4):403-411.                                                                        | Publikationstyp |
| 6   | Jabbour E, O'Brien S, Huang X, Thomas D, Rytting M, Sasaki K, et al. Prognostic factors for outcome in patients with refractory and relapsed acute lymphocytic leukemia treated with inotuzumab ozogamicin, a CD 22 monoclonal antibody. American journal of hematology. 2015;90(3):193-196.                                         | Publikationstyp |
| 7   | Ramalingam TR, Subramani E, Marimuthu B, Rasheed HN, Uppuluri R, Vaidhyanathan L, et al. Efficiency of Inotuzumab Ozogamicin in Relapsed/Refractory B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia in Relation to CD22 Expression. Indian Journal of Medical and Paediatric Oncology. 2025.                                                     | Endpunkte       |
| 8   | Sharma A, O'Brien MM, Phillips CL, Schultz KR, Mehta PA, Kebriaei P, et al. Sinusoidal obstruction syndrome and other outcomes in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia who received inotuzumab ozogamicin before hematopoietic cell transplantation. Journal of Clinical Oncology. 2025;43(16_suppl):e22000-e22000.  | Publikationstyp |
| 9   | Nakayama H, Ogawa C, Sekimizu M, Fujisaki H, Kosaka Y, Hashimoto H, et al. <b>Correction to:</b> A phase I study of inotuzumab ozogamicin as a single agent in pediatric patients in Japan with relapsed/refractory CD22-positive acute lymphoblastic leukemia (INO-Ped-ALL-1). International Journal of Hematology. 2023;117(5):786 | Publikationstyp |
| 10  | Borah P, Mohan V, Jain S, Capoor V, Naithani R. Inotuzumab Ozogamicin in Indian Patients with B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. Indian Journal of Hematology and Blood Transfusion. 2025;41(3):665-669.                                                                                                                           | Publikationstyp |
| 11  | Tai D, Park D, Soria P, Shah P, Wick K, Son SY, et al. Hepatic sinusoidal congestion associated with inotuzumab therapy in patients with B-cell acute lymphoblastic leukemia, a proposal for a new clinical entity: Calicheamicin syndrome. Journal of Oncology Pharmacy Practice. 2025;31:656 - 669.                                | Population      |
| 12  | Hu G-h, Zuo Y-x, Zhang X-h, Wang Y, Xu L-p, Xin-lin H, et al. Efficacy and safety of inotuzumab ozogamicin as the definitive therapeutic option prior to allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for pediatric relapsed/refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia. Leukemia & Lymphoma. 2026;67(4):846-852.          | Intervention    |

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

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

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

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

| Nr.                        | Studienbezeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien                                                                                                                                                                                                                                                            | Ausschlussgrund |
|----------------------------|--------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| <i>Clinical Trials.GOV</i> |                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                 |
| 1                          | NCT03127605        | Pfizer. 2020 Mai 18. ClinicalTrials.gov: Inotuzumab Ozogamicin - PF-05208773.<br><a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT03127605">https://clinicaltrials.gov/study/NCT03127605</a>                                                                                                         | Studientyp      |
| 2                          | NCT01134575        | Anderson Cancer Center MD. 2024 Jul 16. ClinicalTrials.gov: CMC-544 in Relapsed Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL).<br><a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT01134575">https://clinicaltrials.gov/study/NCT01134575</a>                                                        | Studientyp      |
| 3                          | NCT03441061        | Anderson Cancer Center MD. 2026 Feb 17. ClinicalTrials.gov: Inotuzumab Ozogamicin in Treating Patients With B-cell Acute Lymphocytic Leukemia With Positive Minimal Residual Disease.<br><a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT03441061">https://clinicaltrials.gov/study/NCT03441061</a> | Population      |
| 4                          | NCT03094611        | Anderson Cancer Center MD. 2021 Apr 12. ClinicalTrials.gov: Inotuzumab Ozogamicin in Treating Patients With Relapsed or Refractory CD22 Positive Acute Lymphoblastic Leukemia.<br><a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT03094611">https://clinicaltrials.gov/study/NCT03094611</a>        | Population      |
| 5                          | NCT00717925        | Wyeth in. 2015 Dez 9. ClinicalTrials.gov: Study Evaluating Safety and Tolerability of Inotuzumab Ozogamicin (CMC-544) in Japanese Patients With B-cell Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL).<br><a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT00717925">https://clinicaltrials.gov/study/NCT00717925</a>  | Population      |
| 6                          | NCT06476665        | Pfizer. 2025 Aug 19. ClinicalTrials.gov: A Study to Learn About the Safety of BESPONSA Injection in Pediatric Patients With Acute Lymphocytic Leukemia.<br><a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT06476665">https://clinicaltrials.gov/study/NCT06476665</a>                               | Intervention    |
| 7                          | NCT00299494        | Pfizer. 2018 Mrz 8. ClinicalTrials.gov: Study Evaluating Inotuzumab Ozogamicin [CMC-544] Administered In Combination With Rituximab In Subjects With Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL).<br><a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT00299494">https://clinicaltrials.gov/study/NCT00299494</a>    | Population      |



| Nr. | Studien-<br>bezeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Ausschluss-<br>grund |
|-----|-------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|
| 8   | NCT00724971             | Pfizer. 2019 Mrz 15. ClinicalTrials.gov: Study Evaluating The Safety And Tolerability Of Combination Therapy Inotuzumab Ozogamicin (CMC-544) And Rituximab. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT00724971">https://clinicaltrials.gov/study/NCT00724971</a>                                                        | Population           |
| 9   | NCT05923112             | Pfizer. 2025 Dez 5. ClinicalTrials.gov: BESPONSA Injection 1 mg Special Investigation. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05923112">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05923112</a>                                                                                                                             | Intervention         |
| 10  | NCT02311998             | Anderson Cancer Center MD. 2023 Jul 17. ClinicalTrials.gov: Phase I/II Study of Bosutinib in Combination With Inotuzumab Ozogamicin in CD22-positive PC Positive ALL and CML. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT02311998">https://clinicaltrials.gov/study/NCT02311998</a>                                      | Population           |
| 11  | NCT01562990             | The Lymphoma Academic Research Org. 2016 Mai 23. ClinicalTrials.gov: Phase Ib/II Study of the Efficacy and Safety of the R-CMC544/R-GEMOX Combination in Diffuse Lage B-cell Lymphoma at First or Second Relapse. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT01562990">https://clinicaltrials.gov/study/NCT01562990</a>  | Population           |
| 12  | NCT03677596             | Pfizer. 2023 Nov 22. ClinicalTrials.gov: A Study Of Two Inotuzumab Ozogamicin Doses in Relapsed/ Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia Transplant Eligible Patients. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT03677596">https://clinicaltrials.gov/study/NCT03677596</a>                                             | Population           |
| 13  | NCT03851081             | Roswell Park Cancer Institute. 2022 Jan 28. ClinicalTrials.gov: Inotuzumab Ozogamicin and Vincristine Sulfate Liposome in Treating Patients With Relapsed or Refractory CD22+ B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT03851081">https://clinicaltrials.gov/study/NCT03851081</a> | Population           |
| 14  | NCT05748171             | Pfizer. 2026 Mrz 20. ClinicalTrials.gov: A Study to Learn More About the Study Medicine Called Inotuzumab Ozogamicin (InO) in Children (1 to <18 Years) With First Relapse ALL. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05748171">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05748171</a>                                    | Ergebnisse           |
| 15  | NCT00868608             | Pfizer. 2017 Okt 31. ClinicalTrials.gov: Study Evaluating Inotuzumab Ozogamicin (CMC-544) In Indolent Non-Hodgkins Lymphoma. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT00868608">https://clinicaltrials.gov/study/NCT00868608</a>                                                                                       | Population           |
| 16  | NCT01055496             | Pfizer. 2019 Aug 2. ClinicalTrials.gov: Study Evaluating Chemotherapy in Combination With Inotuzumab Ozogamicin In Subjects With Non-Hodgkin's Lymphoma. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT01055496">https://clinicaltrials.gov/study/NCT01055496</a>                                                           | Population           |
| 17  | NCT05687032             | Pfizer. 2025 Dez 3. ClinicalTrials.gov: A Study of Inotuzumab Ozogamicin in Chinese Patients With Relapsed or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05687032">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05687032</a>                                                             | Population           |
| 18  | NCT01664910             | Anderson Cancer Center MD. 2024 Jul 23. ClinicalTrials.gov: CMC-544 and Allogeneic Transplantation for CD22 Positive-Lymphoid Malignancies. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT01664910">https://clinicaltrials.gov/study/NCT01664910</a>                                                                        | Population           |
| 19  | NCT03856216             | Anderson Cancer Center MD. 2026 Apr 15. ClinicalTrials.gov: Inotuzumab Ozogamicin and Chemotherapy in Treating Patients With Leukemia or Lymphoma Undergoing Stem Cell Transplantation. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT03856216">https://clinicaltrials.gov/study/NCT03856216</a>                            | Population           |

| Nr. | Studien-<br>bezeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Ausschluss-<br>grund |
|-----|-------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|
| 20  | NCT03991884             | University of Washington. 2023 Jul 6. ClinicalTrials.gov: Inotuzumab Ozogamicin and Chemotherapy in Treating Patients With Recurrent or Refractory B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia.<br><a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT03991884">https://clinicaltrials.gov/study/NCT03991884</a>                                                                 | Population           |
| 21  | NCT00073749             | Pfizer. 2018 Dez 17. ClinicalTrials.gov: Study Evaluating CMC-544 In B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma.<br><a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT00073749">https://clinicaltrials.gov/study/NCT00073749</a>                                                                                                                                                     | Population           |
| 22  | NCT05456698             | Institute of Hematology & Blood Diseases Hospital C. 2026 Apr 16. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of Inotuzumab Ozogamicin in Treating Adult Patients With Ph Negative ALL With Minimal Residual Disease Positive After Induction Chemotherapy.<br><a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05456698">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05456698</a> | Population           |
| 23  | NCT04307134             | Pfizer. 2025 Dez 31. ClinicalTrials.gov: Besponsa Post Marketing Surveillance Study.<br><a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04307134">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04307134</a>                                                                                                                                                                    | Population           |
| 24  | NCT01535989             | Cristiana S. 2016 Jun 7. ClinicalTrials.gov: Study of Inotuzumab Ozogamicin + Tamsirolimus in Patients With Relapsed or Refractory CD22+ B-cell NHLymphoma.<br><a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT01535989">https://clinicaltrials.gov/study/NCT01535989</a>                                                                                             | Population           |
| 25  | NCT03913559             | St.Jude Children's Research Hospital. 2026 Feb 12. ClinicalTrials.gov: Inotuzumab Ozogamicin for Children With MRD Positive CD22+ Lymphoblastic Leukemia.<br><a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT03913559">https://clinicaltrials.gov/study/NCT03913559</a>                                                                                               | Intervention         |
| 26  | NCT00867087             | Pfizer. 2017 Dez 5. ClinicalTrials.gov: Study Evaluating Inotuzumab Ozogamicin (CMC-544) Plus Rituximab In Diffuse Large B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma.<br><a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT00867087">https://clinicaltrials.gov/study/NCT00867087</a>                                                                                                 | Population           |
| 27  | NCT01363297             | Pfizer. 2017 Apr 13. ClinicalTrials.gov: Study Evaluating Inotuzumab Ozogamicin In Acute Lymphocytic Leukemia.<br><a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT01363297">https://clinicaltrials.gov/study/NCT01363297</a>                                                                                                                                          | Population           |
| 28  | NCT04456959             | Pfizer. 2022 Sep 28. ClinicalTrials.gov: InO - A Retrospective Study of UK Patients With Leukaemia.<br><a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04456959">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04456959</a>                                                                                                                                                     | Population           |
| 29  | NCT01925131             | SWOG Cancer RN. 2023 Mai 3. ClinicalTrials.gov: S1312, Inotuzumab Ozogamicin and Combination Chemotherapy in Treating Patients With Relapsed or Refractory Acute Leukemia.<br><a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT01925131">https://clinicaltrials.gov/study/NCT01925131</a>                                                                              | Population           |
| 30  | NCT01371630             | Anderson Cancer Center MD. 2025 Dez 18. ClinicalTrials.gov: Inotuzumab Ozogamicin and Combination Chemotherapy in Treating Patients With Acute Lymphoblastic Leukemia.<br><a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT01371630">https://clinicaltrials.gov/study/NCT01371630</a>                                                                                  | Population           |
| 31  | NCT03628053             | Novartis P. 2020 Jul 9. ClinicalTrials.gov: Tisagenlecleucel vs Blinatumomab or Inotuzumab for Patients With Relapsed/Refractory B-cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia.<br><a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT03628053">https://clinicaltrials.gov/study/NCT03628053</a>                                                                         | Population           |
| 32  | NCT02981628             | Children's Oncology Group. 2026 Feb 23. ClinicalTrials.gov: Inotuzumab Ozogamicin in Treating Younger Patients With B-Lymphoblastic Lymphoma or Relapsed or Refractory CD22 Positive B Acute Lymphoblastic Leukemia.<br><a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT02981628">https://clinicaltrials.gov/study/NCT02981628</a>                                    | Studientyp           |

| Nr. | Studien-<br>bezeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Ausschluss-<br>grund |
|-----|-------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|
| 33  | NCT03104491             | Leland M. 2025 Jun 5. ClinicalTrials.gov: Inotuzumab Ozogamicin Post-Transplant For Acute Lymphocytic Leukemia.<br><a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT03104491">https://clinicaltrials.gov/study/NCT03104491</a>                                                                                                                                          | Intervention         |
| 34  | NCT03460522             | Nicola G. 2022 Nov 2. ClinicalTrials.gov: Inotuzumab Ozogamicin and Conventional Chemotherapy In Patients Aged 56 Years and Older With ALL.<br><a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT03460522">https://clinicaltrials.gov/study/NCT03460522</a>                                                                                                              | Population           |
| 35  | NCT03488225             | Anderson Cancer Center MD. 2024 Jul 16. ClinicalTrials.gov: Combination Chemotherapy and Inotuzumab Ozogamicin in Treating Patients With B Acute Lymphoblastic Leukemia.<br><a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT03488225">https://clinicaltrials.gov/study/NCT03488225</a>                                                                                 | Population           |
| 36  | NCT02877303             | Anderson Cancer Center MD. 2025 Nov 6. ClinicalTrials.gov: Blinatumomab, Inotuzumab Ozogamicin, and Combination Chemotherapy as Frontline Therapy in Treating Patients With B Acute Lymphoblastic Leukemia.<br><a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT02877303">https://clinicaltrials.gov/study/NCT02877303</a>                                              | Population           |
| 37  | NCT05016947             | Dana-Farber Cancer Institute. 2026 Jan 29. ClinicalTrials.gov: Venetoclax Plus Inotuzumab for B-ALL.<br><a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05016947">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05016947</a>                                                                                                                                                     | Population           |
| 38  | NCT06427330             | Institute of Hematology & Blood Diseases Hospital C. 2024 Jul 30. ClinicalTrials.gov: Phase II Study of Post-Transplant Low-Dose Inotuzumab Ozogamicin to Prevent Relapse of Acute Lymphoblastic Leukemia.<br><a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT06427330">https://clinicaltrials.gov/study/NCT06427330</a>                                               | Population           |
| 39  | NCT07238907             | Ruijin H. 2025 Nov 25. ClinicalTrials.gov: A Multi-center Retrospective Study of INO Treating B-ALL.<br><a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT07238907">https://clinicaltrials.gov/study/NCT07238907</a>                                                                                                                                                     | Studientyp           |
| 40  | NCT05597085             | Pfizer. 2025 Feb 4. ClinicalTrials.gov: A Study of Patients Who Received Inotuzumab Ozogamicin for B-cell ALL (Acute Lymphoblastic Leukemia) That Occurred Again After the Last Treatment.<br><a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05597085">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05597085</a>                                                               | Population           |
| 41  | NCT05940961             | Sheng-Li Xue MD. 2025 Nov 21. ClinicalTrials.gov: Inotuzumab Ozogamicin in the Treatment of MRD+ After HSCT of ALL.<br><a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05940961">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05940961</a>                                                                                                                                      | Population           |
| 42  | NCT03610438             | Gruppo Italiano Malattie EMatologiche dell'Adulto. 2022 Jan 4. ClinicalTrials.gov: Feasibility and Effectiveness of Inotuzumab Ozogamicin in B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia.<br><a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT03610438">https://clinicaltrials.gov/study/NCT03610438</a>                                                                        | Population           |
| 43  | NCT01232556             | Pfizer. 2019 Jan 8. ClinicalTrials.gov: A Study Of Inotuzumab Ozogamicin Plus Rituximab For Relapsed/Refractory Aggressive Non-Hodgkin Lymphoma Patients Who Are Not Candidates For Intensive High-Dose Chemotherapy. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT01232556">https://clinicaltrials.gov/study/NCT01232556</a>                                       | Population           |
| 44  | NCT03739814             | National Cancer Institute (. 2026 Apr 13. ClinicalTrials.gov: Inotuzumab Ozogamicin and Blinatumomab With or Without Ponatinib in Treating Patients With Newly Diagnosed, Recurrent, or Refractory CD22-Positive B-Lineage Acute Lymphoblastic Leukemia.<br><a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT03739814">https://clinicaltrials.gov/study/NCT03739814</a> | Population           |

| Nr. | Studien-<br>bezeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Ausschluss-<br>grund |
|-----|-------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|
| 45  | NCT01564784             | Pfizer. 2019 Jan 9. ClinicalTrials.gov: A Study Of Inotuzumab Ozogamicin Versus Investigator's Choice Of Chemotherapy In Patients With Relapsed Or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia.<br><a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT01564784">https://clinicaltrials.gov/study/NCT01564784</a>                                                                                                                                                                               | Population           |
| 46  | NCT03249870             | Versailles H. 2023 Sep 6. ClinicalTrials.gov: Study of Inotuzumab Ozogamicin Combined to Chemotherapy in Older Patients With Philadelphia Chromosome-negative CD22+ B-cell Precursor ALL.<br><a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT03249870">https://clinicaltrials.gov/study/NCT03249870</a>                                                                                                                                                                                 | Population           |
| 47  | NCT05645718             | Anderson Cancer Center MD. 2025 Okt 7. ClinicalTrials.gov: Study of Pedi-cRIB: Mini-Hyper-CVD With Condensed Rituximab, Inotuzumab Ozogamicin and Blinatumomab (cRIB) for Relapsed Therapy for Pediatric With B-Cell Lineage Acute Lymphocytic Leukemia.<br><a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05645718">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05645718</a>                                                                                                                  | Intervention         |
| 48  | NCT06985485             | The First Affiliated Hospital of Soochow University. 2026 Mrz 24. ClinicalTrials.gov: Full-Course Immunotherapy Consolidation for Unfit or Fit B-ALL Who Decline Chemotherapy.<br><a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT06985485">https://clinicaltrials.gov/study/NCT06985485</a>                                                                                                                                                                                            | Population           |
| 49  | NCT05303792             | Alliance for Clinical Trials in Oncology. 2026 Apr 7. ClinicalTrials.gov: Testing the Combination of Inotuzumab Ozogamicin and Lower Dose Chemotherapy Compared to Usual Chemotherapy for Adults With B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia or B-Cell Lymphoblastic Lymphoma.<br><a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05303792">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05303792</a>                                                                                               | Population           |
| 50  | NCT06554626             | First Affiliated Hospital of Zhejiang University. 2024 Aug 15. ClinicalTrials.gov: Blinatumomab Plus Venetoclax Sequenced With Inotuzumab Ozogamicin in Treating B-ALL.<br><a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT06554626">https://clinicaltrials.gov/study/NCT06554626</a>                                                                                                                                                                                                   | Population           |
| 51  | NCT06863259             | Children's Hospital Medical Center C. 2026 Feb 18. ClinicalTrials.gov: Study of Inotuzumab Ozogamicin, Venetoclax, and Dexamethasone for Relapsed B-cell ALL.<br><a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT06863259">https://clinicaltrials.gov/study/NCT06863259</a>                                                                                                                                                                                                             | Intervention         |
| 52  | NCT03150693             | Alliance for Clinical Trials in Oncology. 2026 Apr 7. ClinicalTrials.gov: Inotuzumab Ozogamicin and Frontline Chemotherapy in Treating Young Adults With Newly Diagnosed B Acute Lymphoblastic Leukemia.<br><a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT03150693">https://clinicaltrials.gov/study/NCT03150693</a>                                                                                                                                                                  | Population           |
| 53  | NCT06287229             | Anderson Cancer Center MD. 2026 Feb 17. ClinicalTrials.gov: Phase Ib/II Study Assessing the Clinical Activity and Safety of Brexucabtagene Autoleucel as a Consolidation in Patients With Relapsed/Refractory (R/R) and Newly Diagnosed B-cell Acute Lymphocytic Leukemia (ALL) Post Cyto reduction With Mini-HCVD-inotuzumab-blinatumomab/HCVAD-inotuzumab-blinatumomab.<br><a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT06287229">https://clinicaltrials.gov/study/NCT06287229</a> | Population           |
| 54  | NCT06025682             | Gruppo Italiano Malattie EMatologiche dell'Adulto. 2024 Apr 11. ClinicalTrials.gov: Retrospective Observational Study on Infective Complications and Outcome of Patients With ALL Treated With INO.<br><a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT06025682">https://clinicaltrials.gov/study/NCT06025682</a>                                                                                                                                                                       | Population           |

| Nr. | Studien-bezeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Ausschluss-grund |
|-----|---------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| 55  | NCT07476729         | Charite University BG. 2026 Mrz 17. ClinicalTrials.gov: International Study for Treatment of Childhood Relapsed Precursor B-Cell ALL 2020 (IntReALL BCP 2020).<br><a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT07476729">https://clinicaltrials.gov/study/NCT07476729</a>                                                                 | Ergebnisse       |
| 56  | NCT05603156         | Institute of Hematology & Blood Diseases Hospital C. 2022 Nov 2. ClinicalTrials.gov: A Study of Olverembatinib Combined With Inotuzumab Ozogamicin in the Treatment ph+ ALL With MRD Persistent Positive.<br><a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05603156">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05603156</a>                      | Population       |
| 57  | NCT03959085         | Children's Oncology Group. 2026 Mrz 31. ClinicalTrials.gov: Inotuzumab Ozogamicin and Post-Induction Chemotherapy in Treating Patients With High-Risk B-ALL, Mixed Phenotype Acute Leukemia, and B-LLy.<br><a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT03959085">https://clinicaltrials.gov/study/NCT03959085</a>                        | Population       |
| 58  | NCT00562965         | Pfizer. 2018 Jan 9. ClinicalTrials.gov: Study Comparing Inotuzumab Ozogamicin In Combination With Rituximab Versus Defined Investigator's Choice In Follicular Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL).<br><a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT00562965">https://clinicaltrials.gov/study/NCT00562965</a>                                   | Population       |
| 59  | NCT04747912         | University of Chicago. 2026 Mrz 30. ClinicalTrials.gov: Study of Chemotherapy-Free Induction Regimen for Ph+ Acute Lymphoblastic Leukemia With Inotuzumab Ozogamicin (InO).<br><a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04747912">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04747912</a>                                                    | Population       |
| 60  | NCT03962465         | University of Virginia. 2023 Aug 22. ClinicalTrials.gov: Phase I Study of Inotuzumab With Augmented BFM Re-Induction for Patients With Relapsed/Refractory B-cell ALL.<br><a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT03962465">https://clinicaltrials.gov/study/NCT03962465</a>                                                         | Intervention     |
| 61  | NCT06861348         | First Affiliated Hospital of Zhejiang University. 2025 Mrz 6. ClinicalTrials.gov: Effectiveness and Safety of InO- <sup>a</sup> DLI for Relapsed B-ALL/LBL After Allo-HSCT.<br><a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT06861348">https://clinicaltrials.gov/study/NCT06861348</a>                                                    | Ergebnisse       |
| 62  | NCT07443488         | Institute of Hematology & Blood Diseases Hospital C. 2026 Mrz 2. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of Olverembatinib Plus Inotuzumab Ozogamicin as First-Line Consolidation Therapy Followed by HSCT in Ph+ ALL.<br><a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT07443488">https://clinicaltrials.gov/study/NCT07443488</a>         | Population       |
| 63  | NCT01679119         | University College L. 2026 Apr 7. ClinicalTrials.gov: Treatment of Patients With Diffuse Large B Cell Lymphoma Who Are Not Suitable for Anthracycline Containing Chemotherapy.<br><a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT01679119">https://clinicaltrials.gov/study/NCT01679119</a>                                                 | Population       |
| 64  | NCT03564678         | Anderson Cancer Center MD. 2025 Sep 5. ClinicalTrials.gov: Levocarnitine and Vitamin B Complex in Treating PEG-Asparaginase or Inotuzumab Ozogamicin-Induced Hyperbilirubinemia in Patients With Acute Lymphoblastic Leukemia.<br><a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT03564678">https://clinicaltrials.gov/study/NCT03564678</a> | Population       |
| 65  | NCT05865301         | Stanford University. 2026 Feb 9. ClinicalTrials.gov: Outcomes in Pediatric and Young Adult B-Cell Malignancies After Commercially Available Immunotherapy.<br><a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05865301">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05865301</a>                                                                     | Studientyp       |

| Nr. | Studien-<br>bezeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Ausschluss-<br>grund |
|-----|-------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|
| 66  | NCT06087419             | Institute of Hematology & Blood Diseases Hospital C. 2023 Nov 2. ClinicalTrials.gov: A Prospective Clinical Study of Bridging alloHSCT After Treatment With Obinutuzumab in Combination With Chidamide and Venetoclax in RR Ph-ALL and B-cell Lymphoma Patients.<br><a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT06087419">https://clinicaltrials.gov/study/NCT06087419</a> | Population           |
| 67  | NCT06533748             | St.Jude Children's Research Hospital. 2026 Feb 12. ClinicalTrials.gov: Therapy for Newly Diagnosed Patients With B-Cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia and Lymphoma.<br><a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT06533748">https://clinicaltrials.gov/study/NCT06533748</a>                                                                                     | Population           |
| 68  | NCT05349383             | Central South University. 2022 Jun 22. ClinicalTrials.gov: Evaluation of Reporting of Antibody-Drug Conjugate Associated Sepsis-related Toxicities.<br><a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05349383">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05349383</a>                                                                                                              | Population           |
| 69  | NCT04307576             | Mats H. 2026 Mrz 27. ClinicalTrials.gov: A Treatment Study Protocol for Participants 0-45 Years With Acute Lymphoblastic Leukaemia.<br><a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04307576">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04307576</a>                                                                                                                              | Population           |
| 70  | NCT06387121             | Institute of Hematology & Blood Diseases Hospital C. 2025 Dez 17. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of Low-dose Chemotherapy Plus Immuno-targeted Drugs in Newly Diagnosed Adult Ph- B-ALL.<br><a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT06387121">https://clinicaltrials.gov/study/NCT06387121</a>                                                                | Population           |
| 71  | NCT06481241             | Institute of Hematology & Blood Diseases Hospital C. 2026 Mrz 2. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of Chemotherapy Combined With CAR-T Cells in Newly Diagnosed Adult Patients With Ph- B-ALL.<br><a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT06481241">https://clinicaltrials.gov/study/NCT06481241</a>                                                             | Population           |
| 72  | NCT06481228             | Institute of Hematology & Blood Diseases Hospital C. 2026 Mrz 2. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of TKI Combined With Chemotherapy and Sequential CAR-T Cells in ND Adult Patients With Ph+ ALL.<br><a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT06481228">https://clinicaltrials.gov/study/NCT06481228</a>                                                         | Population           |
| 73  | NCT04530565             | National Cancer Institute (. 2026 Apr 13. ClinicalTrials.gov: Testing the Use of Steroids and Tyrosine Kinase Inhibitors With Blinatumomab or Chemotherapy for Newly Diagnosed BCR-ABL-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04530565">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04530565</a>                             | Population           |
| 74  | NCT06985498             | The First Affiliated Hospital of Soochow University. 2026 Mrz 24. ClinicalTrials.gov: Immunotherapy Combined With Auto-HSCT and CD22/CD19 CAR-T Sandwich Strategy for B-ALL. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT06985498">https://clinicaltrials.gov/study/NCT06985498</a>                                                                                        | Population           |
| 75  | NCT07495631             | Institute of Hematology & Blood Diseases Hospital C. 2026 Mrz 27. ClinicalTrials.gov: Pediatric-Inspired Regimen Combined With Venetoclax and Immunotherapy for Adult Ph-Negative Acute Lymphoblastic Leukemia.<br><a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT07495631">https://clinicaltrials.gov/study/NCT07495631</a>                                                  | Population           |
| 76  | NCT07313852             | Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2026 Feb 4. ClinicalTrials.gov: A Study of Inotuzumab and Blinatumomab in People With Newly Diagnosed B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia.<br><a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT07313852">https://clinicaltrials.gov/study/NCT07313852</a>                                                                               | Population           |

| Nr.                                | Studien-bezeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Ausschluss-grund |
|------------------------------------|---------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| 77                                 | NCT03898128         | Istituto Romagnolo per lo Studio dei Tumori Dino Amadori IRST. 2025 Dez 3. ClinicalTrials.gov: Italian Observational Study of Patients With Acute Lymphoblastic Leukemia Treated With Anti-CD22 Immunoconjugate.<br><a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT03898128">https://clinicaltrials.gov/study/NCT03898128</a>                                                                                                                                                                                                                                                              | Population       |
| 78                                 | NCT05166135         | Pfizer. 2025 Mrz 25. ClinicalTrials.gov: Latin American Real-world Study in Acute Leukemia.<br><a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05166135">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05166135</a>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Population       |
| <b>EU Clinical Trials Register</b> |                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                  |
| 79                                 | 2012-001900-39      | University College London. 2012 Nov 1. ClinicalTrialsRegister.eu: A multicentre randomised phase II clinical trial of Inotuzumab Ozogamicin plus Rituximab and CVP (IO-R-CVP) versus Gemcitabine plus Rituximab and CVP (Gem-R-CVP) for the first line treatment of patients with diffuse large B cell lymphoma who are not suitable for anthracycline containing chemotherapy.<br><a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001900-39">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001900-39</a> | Population       |
| 80                                 | 2011-005491-41      | Pfizer Inc. 2012 Jun 13. ClinicalTrialsRegister.eu: 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).<br><a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005491-41">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005491-41</a>                                                                                                                | Population       |
| 81                                 | 2010-020147-12      | Pfizer Inc. 2011 Feb 16. ClinicalTrialsRegister.eu: An Open-Label, Randomized, Phase 3 Study Of Inotuzumab Ozogamicin Administered In Combination With Rituximab Compared To Defined Investigator's Choice Therapy In Subjects With Relapsed Or Refractory CD22-Positive Aggressive Non-Hodgkin Lymphoma Who Are Not Candidates For Intensive High-Dose Chemotherapy.<br><a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020147-12">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020147-12</a>           | Population       |
| 82                                 | 2008-001635-34      | Wyeth Research Division of Wyeth Pharmaceuticals Inc. CR&D. 2009 Mai 21. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 2 Study of Inotuzumab Ozogamicin (CMC-544) in Subjects With Indolent Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL) That is Refractory to or has Relapsed After Rituximab and Chemotherapy or Radioimmunotherapy.<br><a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001635-34">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001635-34</a>                                                                     | Population       |
| 83                                 | 2007-000219-27      | Wyeth Pharmaceuticals Inc.acting through its division. 2008 Apr 25. ClinicalTrialsRegister.eu: An Open-Label, Randomized, Phase 3 Study of Inotuzumab Ozogamicin (CMC-544) Administered in Combination With Rituximab Compared to a Defined Investigator's Choice Therapy in Subjects With Relapsed or Refractory, CD22-Positive, Follicular B-Cell Non Hodgkin's Lymphoma.<br><a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000219-27">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000219-27</a>     | Population       |

| Nr. | Studien-<br>bezeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Ausschluss-<br>grund |
|-----|-------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|
| 84  | 2011-003849-18          | LYSARC. 2012 Jun 7. ClinicalTrialsRegister.eu: A Multi-center, Phase IB/II, Open Label, Single Arm Study of Inotuzumab Ozogamicin Plus Rituximab (R-CMC544) Alternating With Gemcitabine-oxaliplatin Plus Rituximab (R-GEMOX) in Patients Aged From 18 to 80 Years With CD20 and CD22 Positive Diffuse Large B-cell Lymphoma (DLBCL) in Relapse After/Refractory to 1ST or 2ND Line Treatment, Who Are no Candidates for Autologous Transplant.<br><a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003849-18">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003849-18</a> | Population           |
| 85  | 2008-007802-12          | Wyeth Research Division of Wyeth Pharmaceuticals Inc.. 2009 Jul 23. ClinicalTrialsRegister.eu: An Open-label, Single-Arm, Phase 2 Study of Inotuzumab Ozogamicin Plus Rituximab in Subjects With Relapsed/Refractory CD22-Positive Diffuse Large B-Cell Lymphoma, Eligible for Autologous Stem Cell Transplantation.<br><a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007802-12">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007802-12</a>                                                                                                                            | Population           |
| 86  | 2018-001557-27          | Pfizer Inc. 2019 Feb 17. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 4, Open-Label, Randomized Study of Two Inotuzumab Ozogamicin Dose Levels in Adult Patients With Relapsed or Refractory B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia Eligible for Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Who Have Risk Factor(s) for Veno-Occlusive Disease.<br><a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001557-27">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001557-27</a>                                                                                                             | Population           |
| 87  | 2016-004836-39          | Goethe Univ. 2017 Nov 1. ClinicalTrialsRegister.eu: An open label phase II study to evaluate the efficacy and safety of Inotuzumab Ozogamicin for Induction Therapy followed by a conventional chemotherapy based consolidation and maintenance therapy In patients aged 56 years and older with Acute Lymphoblastic leukemia (ALL).<br><a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004836-39">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004836-39</a>                                                                                                            | Population           |
| 88  | 2022-000186-40          | Pfizer Inc. 2022 Okt 7. ClinicalTrialsRegister.eu: A prospective, randomized, open-label phase 2 study to evaluate the superiority of Inotuzumab ozogamicin monotherapy versus ALLR3 for induction treatment of childhood high risk first relapse B-Cell precursor acute lymphoblastic leukaemia.<br><a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-000186-40">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-000186-40</a>                                                                                                                                               | Ergebnisse           |
| 89  | 2016-000227-71          | Erasmus Medical Center. 2016 Sep 2. ClinicalTrialsRegister.eu: 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.<br><a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000227-71">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000227-71</a>                                                                                                                                                                                                 | Studientyp           |



| Nr. | Studien-<br>bezeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Ausschluss-<br>grund |
|-----|-------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|
| 90  | 2018-003006-32          | FONDAZIONE GIMEMA (GRUPPO ITALIANO MALATTIE EMATOLOGICHE DELL' ADULTO) FRANCO MANDELLI ONLUS. 2019 Jul 8. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase IIA Study of Feasibility and Effectiveness of Inotuzumab Ozogamicin (IO) in Adult Patients with B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia with positive Minimal Residual Disease before any Hematopoietics Stem Cell Transplantation.<br><a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003006-32">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003006-32</a> | Population           |
| 91  | 2016-004942-27          | Centre Hd. 2017 Jul 17. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 2 Study of Inotuzumab Ozogamicin (INO) Combined to Chemotherapy in Older Patients with Philadelphia Chromosome-negative CD22+ B-cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia.<br><a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004942-27">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004942-27</a>                                                                                                                                      | Population           |
| 92  | 2018-001795-38          | Karolinska University Hospital. 2020 Mai 15. ClinicalTrialsRegister.eu: ALLTogether1 – A Treatment study protocol of the ALLTogether Consortium for children and young adults (0-45 years of age) with newly diagnosed acute lymphoblastic leukaemia (ALL).<br><a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001795-38">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001795-38</a>                                                                                                                  | Population           |
| 93  | 2016-002004-10          | Jazz Pharmaceuticals I. 2016 Okt 13. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 3, Randomized, Adaptive Study Comparing the Efficacy and Safety of Defibrotide vs Best Supportive Care in the Prevention of Hepatic Veno-Occlusive Disease in Adult and Pediatric Patients Undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplant.<br><a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002004-10">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002004-10</a>                                                            | Population           |
| 94  | 2014-001633-84          | Onyx Therapeutics I. 2015 Jan 22. ClinicalTrialsRegister.eu: Phase 1b/2 Study of Carfilzomib in Combination with Induction Chemotherapy in Children with Relapsed or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia.<br><a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001633-84">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001633-84</a>                                                                                                                                                                | Intervention         |
| 95  | 2019-001947-28          | Therapeutic Advances in Childhood Leukemia Consortium 2019 Jun 11. ClinicalTrialsRegister.eu: A TACL Phase ½ Study of PO Ixazomib in Combination with Chemotherapy for Childhood Relapsed or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia and Lymphoblastic Lymphoma.<br><a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001947-28">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001947-28</a>                                                                                                             | Intervention         |
| 96  | 2021-000677-89          | Novartis Pharma AG. 2022 Nov 18. ClinicalTrialsRegister.eu: Phase I, open label, multicenter, dose escalation and expansion study of IMJ995 in Acute Lymphoblastic Leukemia.<br><a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000677-89">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000677-89</a>                                                                                                                                                                                                 | Population           |

| Nr.                                              | Studien-<br>bezeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Ausschluss-<br>grund |
|--------------------------------------------------|-------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|
| <i>Clinical Trials Information System (CTIS)</i> |                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                      |
| 97                                               | 2023-504694-20-00       | Erasmus Univ. 2025 Dez 18. CTIS: 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. <a href="https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&amp;EUCT=2023-504694-20-00">https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&amp;EUCT=2023-504694-20-00</a>                                                                                                                                      | Studientyp           |
| 98                                               | 2023-510516-39-00       | Fondazione Gimema Franco Mandelli Onlus. 2024 Dez 3. CTIS: A Phase IIA Study of Feasibility and Effectiveness of Inotuzumab Ozogamicin (IO) in Adult Patients with B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia with positive Minimal Residual Disease before any Hematopoietic Stem Cell Transplantation. ALL2418. <a href="https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&amp;EUCT=2023-510516-39-00">https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&amp;EUCT=2023-510516-39-00</a>                                             | Population           |
| 99                                               | 2023-509810-13-00       | Pfizer Inc. 2026 Mrz 26. CTIS: B1931036 - A prospective, randomized, open-label phase 2 study to evaluate the superiority of Inotuzumab Ozogamicin monotherapy versus ALLR3 for induction treatment of childhood high risk first relapse B-cell precursor Acute Lymphoblastic Leukaemia. <a href="https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&amp;EUCT=2023-509810-13-00">https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&amp;EUCT=2023-509810-13-00</a>                                                               | Ergebnisse           |
| 100                                              | 2022-501050-11-01       | Karolinska University Hospital. 2026 Apr 9. CTIS: ALLTogether1 - A Treatment Study Protocol of the ALLTogether Consortium for Children and Young Adults (0-45 Years of Age) with Newly Diagnosed Acute Lymphoblastic Leukaemia (ALL). <a href="https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&amp;EUCT=2022-501050-11-01">https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&amp;EUCT=2022-501050-11-01</a>                                                                                                                  | Population           |
| 101                                              | 2023-510433-29-00       | Fondazione Gimema Franco Mandelli Onlus. 2025 Jan 10. CTIS: Phase III study to assess the impact of gemtuzumab ozogamicin, in combination with standard chemotherapy, on the levels of minimal residual disease, in adult patients, aged 18-60 years, with previously untreated, de novo, favorable-intermediate-risk acute myeloid leukemia. AML1819. <a href="https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&amp;EUCT=2023-510433-29-00">https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&amp;EUCT=2023-510433-29-00</a> | Population           |
| 102                                              | 2024-516112-21-00       | The University of Birmingham. 2024 Dez 2. CTIS: Myechild 01: International Randomised Phase III Clinical Trial in Children with Acute Myeloid Leukaemia - Incorporating an Embedded Dose Finding Study for Gemtuzumab Ozogamicin in Combination with Induction Chemotherapy. <a href="https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&amp;EUCT=2024-516112-21-00">https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&amp;EUCT=2024-516112-21-00</a>                                                                           | Population           |
| 103                                              | 2024-515267-59-00       | Technische Univ. 2026 Jan 26. CTIS: Venetoclax plus azacitidine versus standard intensive chemotherapy for patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia (AML) and NPM1 mutations eligible for intensive treatment (VINCENT). <a href="https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&amp;EUCT=2024-515267-59-00">https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&amp;EUCT=2024-515267-59-00</a>                                                                                                                   | Population           |
| 104                                              | 2024-514014-13-00       | Technische Univ. 2025 Dez 15. CTIS: MidOStaurin + Gemtuzumab OzogAmIcin Combination in First-line Standard Therapy for Acute Myeloid Leukemia (MOSAIC). <a href="https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&amp;EUCT=2024-514014-13-00">https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&amp;EUCT=2024-514014-13-00</a>                                                                                                                                                                                                | Population           |

| Nr.                                                          | Studien-<br>bezeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Ausschluss-<br>grund |
|--------------------------------------------------------------|-------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|
| 105                                                          | 2024-516116-19-00       | The University of Birmingham. 2026 Apr 9. CTIS: VICTOR: Venetoclax or Intensive Chemotherapy for Treatment Of Favourable Risk Acute Myeloid Leukaemia: a molecularly guided phase 2 study.<br><a href="https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&amp;EUCT=2024-516116-19-00">https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&amp;EUCT=2024-516116-19-00</a>                                                               | Population           |
| 106                                                          | 2024-512503-39-00       | Medizinische HH. 2026 Mrz 9. CTIS: MRD registry and multicenter, randomized controlled pragmatic trial of standard intensity versus reduced intensity consolidation treatment in MRD-negative patients with AML or CLL (RESOLVE trial).<br><a href="https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&amp;EUCT=2024-512503-39-00">https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&amp;EUCT=2024-512503-39-00</a>                  | Population           |
| 107                                                          | 2024-514517-35-00       | Istituto Romagnolo per lo Studio dei Tumori Dino Amadori IRST. 2025 Dez 18. CTIS: IMPACT-AML: A Randomized Pragmatic Clinical Trial for Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia.<br><a href="https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&amp;EUCT=2024-514517-35-00">https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&amp;EUCT=2024-514517-35-00</a>                                                                   | Population           |
| 108                                                          | 2023-504176-25-00       | Centre AL. 2025 Mai 16. CTIS: AGORA-1 /ALFA 2100 study: A Phase 2 Study of Gemtuzumab Ozogamicin (GO)-Gilteritinib Combination in Adults with FLT3-ITD and/or FLT3-TKD relapse/refractory (R/R) AML.<br><a href="https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&amp;EUCT=2023-504176-25-00">https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&amp;EUCT=2023-504176-25-00</a>                                                     | Population           |
| 109                                                          | 2022-500783-35-00       | gGmbH GPOH. 2025 Sep 25. CTIS: International multicenter, open-label clinical trial for the treatment of acute myeloid leukemia in children and adolescents.<br><a href="https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&amp;EUCT=2022-500783-35-00">https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&amp;EUCT=2022-500783-35-00</a>                                                                                             | Population           |
| 110                                                          | 2023-509392-17-00       | Charite Univ. 2026 Apr 13. CTIS: International Study for Treatment of Childhood Relapsed Precursor B-Cell ALL 2020 - A Randomized Phase III Study Conducted by the Resistant Disease Committee of the International BFM Study Group - IntReALL BCP 2020.<br><a href="https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&amp;EUCT=2023-509392-17-00">https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&amp;EUCT=2023-509392-17-00</a> | Ergebnisse           |
| 111                                                          | 2023-503394-37-00       | Medical University Of Lodz. 2025 Okt 15. CTIS: MAGIC AML - Multiarm, Multicenter, RAndomized, Molecularly-Guided Controlled Trial of Personalized Treatment Strategy - of Acute Myeloid Leukemia.<br><a href="https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&amp;EUCT=2023-503394-37-00">https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&amp;EUCT=2023-503394-37-00</a>                                                        | Population           |
| <i>International Clinical Trials Registry Platform (WHO)</i> |                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                      |
| 112                                                          | NCT07476729             | Charite University BG. 2026 Mrz 23. WHO ICTRP: International Study for Treatment of Childhood Relapsed Precursor B-Cell ALL 2020 (IntReALL BCP 2020).<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT07476729">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT07476729</a>                                                                                                                                                                  | Ergebnisse           |
| 113                                                          | NCT07443488             | Institute of Hematology;Blood Diseases Hospital C. 2026 Mrz 9. WHO ICTRP: Efficacy and Safety of Olverembatinib Plus Inotuzumab Ozogamicin as First-Line Consolidation Therapy Followed by HSCT in Ph+ ALL.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT07443488">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT07443488</a>                                                                                                            | Population           |

| Nr. | Studien-<br>bezeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Ausschluss-<br>grund |
|-----|-------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|
| 114 | NCT07313852             | Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2026 Feb 16. WHO ICTRP: A Study of Inotuzumab and Blinatumomab in People With Newly Diagnosed B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT07313852">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT07313852</a>                                                                                                                                                                              | Population           |
| 115 | NCT07238907             | Ruijin H. 2025 Dez 1. WHO ICTRP: A Multi-center Retrospective Study of INO Treating B-ALL.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT07238907">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT07238907</a>                                                                                                                                                                                                                                                              | Studientyp           |
| 116 | CTIS2023-509392-17-00   | Charite Univ. 2026 Jan 5. WHO ICTRP: IntReALL BCP 2020 International Study for Treatment of Childhood Relapsed Precursor B-cell ALL 2020.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTIS2023-509392-17-00">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTIS2023-509392-17-00</a>                                                                                                                                                                                           | Ergebnisse           |
| 117 | ChiCTR2500105597        | The Affiliated Tai'an City Central Hospital of Qingdao University. 2025 Jul 14. WHO ICTRP: Efficacy and safety study of Inotuzumab ozogamicin in combile with reduced doses of chemotherapy as therapy for newly diagnosed adult Philadelphia- chromosome negative acute lymphoblastic leukaemia: an open-label,single-arm,multicentre study.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2500105597">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2500105597</a> | Population           |
| 118 | ChiCTR2500104832        | The Affiliated Tai'an City Central Hospital of Qingdao University. 2025 Jun 30. WHO ICTRP: A single-arm, multicenter study of Inotuzumab ozogamicin,dasatinib in combination with VP regimen as therapy for newly diagnosed adult Philadelphia-chromosome positive acute lymphoblastic leukaemia.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2500104832">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2500104832</a>                                             | Population           |
| 119 | NCT06985485             | The First Affiliated Hospital of Soochow University. 2026 Mrz 30. WHO ICTRP: Full-Course Immunotherapy Consolidation for Unfit or Fit B-ALL Who Decline Chemotherapy.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06985485">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06985485</a>                                                                                                                                                                                   | Population           |
| 120 | CTRI/2025/03/082015     | Dr HJ. 2025 Okt 13. WHO ICTRP: A study to assess the benefit of targeted therapy during initial treatment and response-based consolidation in adolescents and young adults patients with acute lymphoblastic leukemia.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2025/03/082015">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2025/03/082015</a>                                                                                                                  | Population           |
| 121 | NCT06861348             | First Affiliated Hospital of Zhejiang University. 2025 Mrz 17. WHO ICTRP: Effectiveness and Safety of InO±DLI for Relapsed B-ALL/LBL After Allo-HSCT ZJU-HSCT-INO.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06861348">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06861348</a>                                                                                                                                                                                      | Ergebnisse           |
| 122 | NCT06863259             | Children's Hospital Medical Center C. 2026 Mrz 2. WHO ICTRP: Study of Inotuzumab Ozogamicin, Venetoclax, and Dexamethasone for Relapsed B-cell ALL.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06863259">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06863259</a>                                                                                                                                                                                                     | Intervention         |

| Nr. | Studienbezeichnung  | Referenz der ausgeschlossenen Studien                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Ausschlussgrund |
|-----|---------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| 123 | KCT0010009          | The Catholic University of Korea SSMH. 2024 Dez 9. WHO ICTRP: Real world outcome research of the patients with acute lymphoblastic leukemia treated with Inotuzumab ozogamicin.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=KCT0010009">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=KCT0010009</a>                                                                                                                                     | Population      |
| 124 | JPRN-jRCTs041240091 | Yamamoto S. 2025 Jul 18. WHO ICTRP: Phase II study of the combination of Ino with mini-hyper CVD as induction therapy in childhood and AYA patients with high-risk relapsed ALL.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs041240091">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs041240091</a>                                                                                                                  | Intervention    |
| 125 | KCT0009690          | The Catholic University of Korea SSMH. 2024 Aug 19. WHO ICTRP: Effect of dose-reduced inotuzumab ozogamicin as a bridging therapy prior to anti-CD19 chimeric antigen receptor T-cell therapy in adolescent and adult patients with relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia: Prospective phase 2 study.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=KCT0009690">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=KCT0009690</a> | Population      |
| 126 | NCT06554626         | First Affiliated Hospital of Zhejiang University. 2024 Aug 26. WHO ICTRP: Blinatumomab Plus Venetoclax Sequenced With Inotuzumab Ozogamicin in Treating B-ALL.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06554626">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06554626</a>                                                                                                                                                    | Population      |
| 127 | NCT06533748         | St.Jude Children's Research Hospital. 2026 Mrz 2. WHO ICTRP: Therapy for Newly Diagnosed Patients With B-Cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia and Lymphoma.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06533748">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06533748</a>                                                                                                                                                | Population      |
| 128 | NCT06476665         | Pfizer. 2025 Sep 8. WHO ICTRP: A Study to Learn About the Safety of BESPONSA Injection in Pediatric Patients With Acute Lymphocytic Leukemia.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06476665">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06476665</a>                                                                                                                                                                     | Intervention    |
| 129 | NCT06427330         | Institute of Hematology;Blood Diseases Hospital C. 2024 Aug 5. WHO ICTRP: Phase II Study of Post-Transplant Low-Dose Inotuzumab Ozogamicin to Prevent Relapse of Acute Lymphoblastic Leukemia.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06427330">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06427330</a>                                                                                                                    | Population      |
| 130 | NCT06387121         | Institute of Hematology;Blood Diseases Hospital C. 2026 Jan 5. WHO ICTRP: Efficacy and Safety of Low-dose Chemotherapy Plus Immuno-targeted Drugs in Newly Diagnosed Adult Ph- B-ALL.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06387121">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06387121</a>                                                                                                                             | Population      |
| 131 | ChiCTR2400081248    | Tianjin First CH. 2024 Mrz 4. WHO ICTRP: Clinical study of Inotuzumab Ozogamicin in the therapy of relapsed/refractory B-cell lymphoma.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2400081248">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2400081248</a>                                                                                                                                                                 | Population      |

| Nr. | Studien-<br>bezeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Ausschluss-<br>grund |
|-----|-------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|
| 132 | NCT06287229             | Anderson Cancer Center. 2026 Mrz 2. WHO ICTRP: Phase Ib/II Study Assessing the Clinical Activity and Safety of Brexucabtagene Autoleucel as a Consolidation in Patients With Relapsed/Refractory (R/R) and Newly Diagnosed B-cell Acute Lymphocytic Leukemia (ALL) Post Cyto reduction With Mini-HCVD-inotuzumab-blinatumomab/HCVAD-inotuzumab-blinatumomab.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06287229">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06287229</a> | Population           |
| 133 | NCT06087419             | Institute of Hematology;Blood Diseases Hospital C. 2023 Nov 13. WHO ICTRP: A Prospective Clinical Study of Bridging alloHSCT After Treatment With Obinutuzumab in Combination With Chidamide and Venetoclax in RR Ph-ALL and B-cell Lymphoma Patients.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06087419">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06087419</a>                                                                                                       | Population           |
| 134 | CTIS2023-504694-20-00   | Erasmus Univ. 2026 Apr 14. WHO ICTRP: Inotuzumab ozogamicin for Acute Lymphoblastic Leukemia.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTIS2023-504694-20-00">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTIS2023-504694-20-00</a>                                                                                                                                                                                                                                            | Studientyp           |
| 135 | NCT06025682             | Gruppo Italiano Malattie EMatologiche dell'Adulto. 2024 Apr 22. WHO ICTRP: Retrospective Observational Study on Infective Complications and Outcome of Patients With ALL Treated With INO.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06025682">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06025682</a>                                                                                                                                                                   | Population           |
| 136 | NCT05940961             | Sheng-Li Xue MD. 2025 Dez 1. WHO ICTRP: Inotuzumab Ozogamicin in the Treatment of MRD+ After HSCT of ALL.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05940961">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05940961</a>                                                                                                                                                                                                                                                    | Population           |
| 137 | NCT05923112             | Pfizer. 2025 Feb 24. WHO ICTRP: BESPONSA Injection 1 mg Special Investigation.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05923112">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05923112</a>                                                                                                                                                                                                                                                                               | Intervention         |
| 138 | NCT05748171             | Pfizer. 2026 Mrz 30. WHO ICTRP: A Study to Learn More About the Study Medicine Called Inotuzumab Ozogamicin (InO) in Children (1 to <18 Years) With First Relapse ALL.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05748171">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05748171</a>                                                                                                                                                                                       | Ergebnisse           |
| 139 | NCT05687032             | Pfizer. 2025 Dez 8. WHO ICTRP: A Study of Inotuzumab Ozogamicin in Chinese Patients With Relapsed or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05687032">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05687032</a>                                                                                                                                                                                                                | Population           |
| 140 | NCT05645718             | Anderson Cancer Center. 2025 Okt 13. WHO ICTRP: Study of Pedi-cRIB: Mini-Hyper-CVD With Condensed Rituximab, Inotuzumab Ozogamicin and Blinatumomab (cRIB) for Relapsed Therapy for Pediatric With B-Cell Lineage Acute Lymphocytic Leukemia.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05645718">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05645718</a>                                                                                                                | Intervention         |

| Nr. | Studien-<br>bezeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Ausschluss-<br>grund |
|-----|-------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|
| 141 | NL-OMON53624            | Pfizer. 2024 Sep 16. WHO ICTRP: A prospective, randomized, open-label phase 2 study to evaluate the superiority of Inotuzumab ozogamicin monotherapy versus ALLR3 for induction treatment of childhood high risk first relapse B-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON53624">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON53624</a>          | Ergebnisse           |
| 142 | NCT05603156             | Institute of Hematology;Blood DH. 2022 Nov 7. WHO ICTRP: A Study of Olverembatinib Combined With Inotuzumab Ozogamicin in the Treatment ph+ ALL With MRD Persistent Positive. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05603156">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05603156</a>                                                                                                             | Population           |
| 143 | NCT05597085             | Pfizer. 2023 Aug 21. WHO ICTRP: A Study of Patients Who Received Inotuzumab Ozogamicin for B-cell ALL (Acute Lymphoblastic Leukemia) That Occurred Again After the Last Treatment. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05597085">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05597085</a>                                                                                                        | Population           |
| 144 | EUCTR2022-000186-40-DE  | Pfizer Inc.. 2024 Sep 2. WHO ICTRP: A study with InO vs. ALLR3 in treating childhood leukemia. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2022-000186-40-DE">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2022-000186-40-DE</a>                                                                                                                                                                      | Ergebnisse           |
| 145 | ChiCTR2200061432        | Blood Diseases Hospital IoHCAoMS. 2023 Apr 3. WHO ICTRP: Prospective, single-arm clinical study of bridging allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with relapsed and refractory Ph+ALL treated with Inotuzumab Ozogamicin combined with olverembatinib. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2200061432">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2200061432</a> | Intervention         |
| 146 | NCT05456698             | Institute of Hematology;Blood Diseases Hospital C. 2026 Jan 5. WHO ICTRP: Efficacy and Safety of Inotuzumab Ozogamicin in Treating Adult Patients With Ph Negative ALL With Minimal Residual Disease Positive After Induction Chemotherapy. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05456698">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05456698</a>                                               | Population           |
| 147 | NCT05303792             | Alliance for Clinical Trials in Oncology. 2026 Apr 14. WHO ICTRP: Testing the Combination of Inotuzumab Ozogamicin and Lower Dose Chemotherapy Compared to Usual Chemotherapy for Adults With B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia or B-Cell Lymphoblastic Lymphoma. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05303792">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05303792</a>                       | Population           |
| 148 | NCT05016947             | Dana-Farber Cancer Institute. 2026 Feb 9. WHO ICTRP: Venetoclax Plus Inotuzumab for B-ALL. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05016947">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05016947</a>                                                                                                                                                                                                | Population           |
| 149 | NCT04747912             | University of Chicago. 2026 Apr 14. WHO ICTRP: Study of Chemotherapy-Free Induction Regimen for Ph+ Acute Lymphoblastic Leukemia With Inotuzumab Ozogamicin (InO). <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04747912">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04747912</a>                                                                                                                        | Population           |

| Nr. | Studienbezeichnung     | Referenz der ausgeschlossenen Studien                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Ausschlussgrund |
|-----|------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| 150 | EUCTR2018-003006-32-IT | FONDAZIONE GIMEMA (GRUPPO ITALIANO MALATTIE EMATOLOGICHE DELL' ADULTO) FRANCO MANDELLI ONLUS. 2025 Feb 3. WHO ICTRP: Trial aimed at examine the functionality and effectiveness of the drug ,IO' in adult patients with a rare form of cancer that affect the cells from which the white blood cells (cells present in the blood) originate before being subjected to a medical procedure used in hematology known as transplantation, which leads to the replacement of the cells from which the blood originates.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003006-32-IT">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003006-32-IT</a> | Population      |
| 151 | NCT04456959            | Pfizer. 2022 Okt 3. WHO ICTRP: InO - A Retrospective Study of UK Patients With Leukaemia.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04456959">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04456959</a>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Population      |
| 152 | NCT04307134            | Pfizer. 2026 Jan 5. WHO ICTRP: Besponsa Post Marketing Surveillance Study.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04307134">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04307134</a>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Population      |
| 153 | NL-OMON55098           | Karolinska University Hospital. 2025 Aug 18. WHO ICTRP: ALLTogether1- A Treatment study protocol of the ALLTogether Consortium for children and young adults (0-45 years of age) with newly diagnosed acute lymphoblastic leukaemia (ALL).<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON55098">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON55098</a>                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Population      |
| 154 | EUCTR2018-001795-38-GB | Karolinska University Hospital. 2020 Nov 16. WHO ICTRP: A study protocol for children and young adults 1-45 years of age with newly diagnosed acute lymphoblastic leukaemia (ALL).<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001795-38-GB">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001795-38-GB</a>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Population      |
| 155 | EUCTR2018-001795-38-FI | Karolinska University Hospital. 2024 Okt 21. WHO ICTRP: A study protocol for children and young adults 0-45 years of age with newly diagnosed acute lymphoblastic leukaemia (ALL).<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001795-38-FI">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001795-38-FI</a>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Population      |
| 156 | CTRI/2019/11/021963    | Pfizer Inc. 2021 Nov 24. WHO ICTRP: A Study Of Two Inotuzumab Ozogamicin Doses in Relapsed/ Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia Transplant Eligible Patients.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2019/11/021963">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2019/11/021963</a>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Population      |
| 157 | EUCTR2018-001795-38-DE | Karolinska University Hospital. 2024 Okt 21. WHO ICTRP: A study protocol for children and young adults 0-45 years of age with newly diagnosed acute lymphoblastic leukaemia (ALL).<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001795-38-DE">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001795-38-DE</a>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Population      |
| 158 | NL-OMON29610           | Prinses Maxima Centrum voor kinderoncologie. 2024 Feb 28. WHO ICTRP: A retrospective study on compassionate use of Inotuzumab.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON29610">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON29610</a>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Studientyp      |



| Nr. | Studien-<br>bezeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Ausschluss-<br>grund |
|-----|-------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|
| 159 | NCT03991884             | University of Washington. 2023 Jul 18. WHO ICTRP: Inotuzumab Ozogamicin and Chemotherapy in Treating Patients With Recurrent or Refractory B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03991884">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03991884</a>                                                                 | Population           |
| 160 | NCT03962465             | University of Virginia. 2023 Aug 28. WHO ICTRP: Phase I Study of Inotuzumab With Augmented BFM Re-Induction for Patients With Relapsed/Refractory B-cell ALL.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03962465">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03962465</a>                                                                                   | Intervention         |
| 161 | NCT03959085             | Children's Oncology Group. 2026 Apr 14. WHO ICTRP: Inotuzumab Ozogamicin and Post-Induction Chemotherapy in Treating Patients With High-Risk B-ALL, Mixed Phenotype Acute Leukemia, and B-LLy.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03959085">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03959085</a>                                                  | Population           |
| 162 | NCT03913559             | St.Jude Children's Research Hospital. 2026 Mrz 2. WHO ICTRP: Inotuzumab Ozogamicin for Children With MRD Positive CD22+ Lymphoblastic Leukemia.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03913559">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03913559</a>                                                                                                 | Intervention         |
| 163 | NCT03856216             | Anderson Cancer Center. 2025 Okt 27. WHO ICTRP: Inotuzumab Ozogamicin and Chemotherapy in Treating Patients With Leukemia or Lymphoma Undergoing Stem Cell Transplantation.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03856216">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03856216</a>                                                                     | Population           |
| 164 | NCT03851081             | Roswell Park Cancer Institute. 2021 Nov 8. WHO ICTRP: Inotuzumab Ozogamicin and Vincristine Sulfate Liposome in Treating Patients With Relapsed or Refractory CD22+ B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03851081">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03851081</a>                                        | Population           |
| 165 | NCT03739814             | National Cancer Institute (. 2026 Apr 14. WHO ICTRP: Inotuzumab Ozogamicin and Blinatumomab With or Without Ponatinib in Treating Patients With Newly Diagnosed, Recurrent, or Refractory CD22-Positive B-Lineage Acute Lymphoblastic Leukemia.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03739814">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03739814</a> | Population           |
| 166 | NCT03677596             | Pfizer. 2023 Aug 7. WHO ICTRP: A Study Of Two Inotuzumab Ozogamicin Doses in Relapsed/ Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia Transplant Eligible Patients.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03677596">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03677596</a>                                                                                    | Population           |
| 167 | NCT03610438             | Gruppo Italiano Malattie EMatologiche dell'Adulto. 2022 Jan 10. WHO ICTRP: Feasibility and Effectiveness of Inotuzumab Ozogamicin in B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03610438">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03610438</a>                                                                       | Population           |

| Nr. | Studien-<br>bezeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Ausschluss-<br>grund |
|-----|-------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|
| 168 | JPRN-UMIN000033351      | National Cancer Center Hospital Nagoya Medical Center<br>Osaka City General Hospital Kyushu Cancer Center Hyogo<br>Prefectural Kobe Children Hospital. 2025 Jul 18. WHO<br>ICTRP: A Phase I study of Inotuzumab Ozogamicin as a<br>single agent for pediatric patients in Japan with<br>relapsed/refractory CD22-positive Acute Lymphoblastic<br>Leukemia.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000033351">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000033351</a> | Studientyp           |
| 169 | NCT03628053             | Novartis P. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Tisagenlecleucel vs<br>Blinatumomab or Inotuzumab for Patients With<br>Relapsed/Refractory B-cell Precursor Acute Lymphoblastic<br>Leukemia.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03628053">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03628053</a>                                                                                                                                                                                         | Population           |
| 170 | NCT03564678             | Anderson Cancer Center. 2025 Sep 8. WHO ICTRP:<br>Levocarnitine and Vitamin B Complex in Treating PEG-<br>Asparaginase or Inotuzumab Ozogamicin-Induced<br>Hyperbilirubinemia in Patients With Acute Lymphoblastic<br>Leukemia.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03564678">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03564678</a>                                                                                                                                          | Population           |
| 171 | NCT03488225             | Anderson Cancer Center. 2024 Feb 19. WHO ICTRP:<br>Combination Chemotherapy and Inotuzumab Ozogamicin in<br>Treating Patients With B Acute Lymphoblastic Leukemia.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03488225">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03488225</a>                                                                                                                                                                                                       | Population           |
| 172 | NCT03460522             | Nicola G. 2022 Nov 14. WHO ICTRP: Inotuzumab<br>Ozogamicin and Conventional Chemotherapy In Patients<br>Aged 56 Years and Older With ALL.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03460522">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03460522</a>                                                                                                                                                                                                                                | Population           |
| 173 | NCT03441061             | Anderson Cancer Center. 2026 Mrz 2. WHO ICTRP:<br>Inotuzumab Ozogamicin in Treating Patients With B-cell<br>Acute Lymphocytic Leukemia With Positive Minimal<br>Residual Disease.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03441061">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03441061</a>                                                                                                                                                                                        | Population           |
| 174 | EUCTR2016-004942-27-FR  | Centre Hd. 2025 Apr 7. WHO ICTRP: Study of Inotuzumab<br>Ozogamicin (INO) Combined to Chemotherapy in Older<br>Patients with Philadelphia Chromosome-negative CD22+ B-<br>cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004942-27-FR">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004942-27-FR</a>                                                                                                                             | Population           |
| 175 | EUCTR2016-004836-39-DE  | Goethe Univ. 2025 Mrz 31. WHO ICTRP: An open label<br>phase II study to evaluate the efficacy and safety of<br>Inotuzumab Ozogamicin for Induction Therapy followed by a<br>conventional chemotherapy based consolidation and<br>maintenance therapy In patients aged 56 years and older with<br>Acute Lymphoblastic leukemia (ALL).<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004836-39-DE">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004836-39-DE</a>               | Population           |

| Nr. | Studien-<br>bezeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Ausschluss-<br>grund |
|-----|-------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|
| 176 | NCT03150693             | Alliance for Clinical Trials in Oncology. 2026 Apr 14. WHO ICTRP: Inotuzumab Ozogamicin and Frontline Chemotherapy in Treating Young Adults With Newly Diagnosed B Acute Lymphoblastic Leukemia.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03150693">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03150693</a>           | Population           |
| 177 | NCT03127605             | Pfizer. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Inotuzumab Ozogamicin - PF-05208773.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03127605">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03127605</a>                                                                                                                                       | Studientyp           |
| 178 | NCT03104491             | Leland M. 2025 Sep 8. WHO ICTRP: Inotuzumab Ozogamicin Post-Transplant For Acute Lymphocytic Leukemia.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03104491">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03104491</a>                                                                                                     | Intervention         |
| 179 | NCT03094611             | Anderson Cancer Center. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Inotuzumab Ozogamicin in Treating Patients With Relapsed or Refractory CD22 Positive Acute Lymphoblastic Leukemia.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03094611">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03094611</a>                                         | Population           |
| 180 | EUCTR2016-000227-71-AT  | Erasmus Medical Center. 2024 Apr 8. WHO ICTRP: The safety and efficacy of the medicine Inotuzumab Ozogamicin in children with relapsed/refractory acute lymphatic leukemia (ALL).<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000227-71-AT">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000227-71-AT</a>    | Studientyp           |
| 181 | NCT02981628             | Children's Oncology Group. 2026 Mrz 2. WHO ICTRP: Inotuzumab Ozogamicin in Treating Younger Patients With B-Lymphoblastic Lymphoma or Relapsed or Refractory CD22 Positive B Acute Lymphoblastic Leukemia.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02981628">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02981628</a> | Studientyp           |
| 182 | NCT02877303             | Anderson Cancer Center. 2025 Nov 17. WHO ICTRP: Blinatumomab, Inotuzumab Ozogamicin, and Combination Chemotherapy as Frontline Therapy in Treating Patients With B Acute Lymphoblastic Leukemia.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02877303">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02877303</a>           | Population           |
| 183 | NL-OMON27023            | ErasmusMC R. 2024 Feb 28. WHO ICTRP: Inotuzumab Ozogamicin for pediatric CD22-positive relapsed/refractory ALL. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON27023">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON27023</a>                                                                                             | Studientyp           |
| 184 | NCT02311998             | Anderson Cancer Center. 2023 Jul 25. WHO ICTRP: Phase I/II Study of Bosutinib in Combination With Inotuzumab Ozogamicin in CD22-positive PC Positive ALL and CML.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02311998">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02311998</a>                                          | Population           |
| 185 | NCT01925131             | SWOG Cancer RN. 2023 Mai 15. WHO ICTRP: S1312, Inotuzumab Ozogamicin and Combination Chemotherapy in Treating Patients With Relapsed or Refractory Acute Leukemia.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01925131">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01925131</a>                                         | Population           |

| Nr. | Studien-<br>bezeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Ausschluss-<br>grund |
|-----|-------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|
| 186 | NCT01664910             | Anderson Cancer Center. 2023 Aug 2. WHO ICTRP: CMC-544 and Allogeneic Transplantation for CD22 Positive-Lymphoid Malignancies.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01664910">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01664910</a>                                                                                                                                                                                                                           | Population           |
| 187 | NCT01679119             | University College L. 2026 Mrz 30. WHO ICTRP: Treatment of Patients With Diffuse Large B Cell Lymphoma Who Are Not Suitable for Anthracycline Containing Chemotherapy.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01679119">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01679119</a>                                                                                                                                                                                   | Population           |
| 188 | NCT01564784             | Pfizer. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: A Study Of Inotuzumab Ozogamicin Versus Investigator's Choice Of Chemotherapy In Patients With Relapsed Or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01564784">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01564784</a>                                                                                                                                                                      | Population           |
| 189 | NCT01562990             | The Lymphoma Academic Research Org. 2016 Mai 30. WHO ICTRP: Phase Ib/II Study of the Efficacy and Safety of the R-CMC544/R-GEMOX Combination in Diffuse Large B-cell Lymphoma at First or Second Relapse.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01562990">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01562990</a>                                                                                                                                                | Population           |
| 190 | NCT01535989             | Cristiana S. 2016 Jun 20. WHO ICTRP: Study of Inotuzumab Ozogamicin + Temozolomide in Patients With Relapsed or Refractory CD22+ B-cell NHLymphoma.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01535989">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01535989</a>                                                                                                                                                                                                      | Population           |
| 191 | CTRI/2011/10/002084     | Pfizer Limited. 2021 Nov 24. WHO ICTRP: A clinical trial to evaluate if a new combination of anticancer drugs (called inotuzumab ozogamicin and rituximab) can increase the life-span of patients with a particular type of cancer (relapsed/refractory aggressive Non-Hodgkin lymphoma) compared to other anticancer drug combinations.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2011/10/002084">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2011/10/002084</a> | Population           |
| 192 | NCT01371630             | Anderson Cancer Center. 2026 Jan 5. WHO ICTRP: Inotuzumab Ozogamicin and Combination Chemotherapy in Treating Patients With Acute Lymphoblastic Leukemia.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01371630">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01371630</a>                                                                                                                                                                                                | Population           |
| 193 | NCT01363297             | Pfizer. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: Study Evaluating Inotuzumab Ozogamicin In Acute Lymphocytic Leukemia.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01363297">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01363297</a>                                                                                                                                                                                                                                                    | Population           |
| 194 | JPRN-jRCT2080221331     | Pfizer Japan Inc. 2025 Jul 18. WHO ICTRP: A Study Of Inotuzumab Ozogamicin Plus Rituximab For Relapsed/Refractory Aggressive Non-Hodgkin Lymphoma Patients Who Are Not Candidates For Intensive High-Dose Chemotherapy.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2080221331">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2080221331</a>                                                                                                                  | Population           |

| Nr. | Studien-<br>bezeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Ausschluss-<br>grund |
|-----|-------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|
| 195 | EUCTR2010-020147-12-CZ  | Pfizer Inc. 2015 Aug 31. WHO ICTRP: A study in patients with Non-Hodgkin Lymphoma (NHL) to evaluate safety and effectiveness of a new drug combination compared to 2 other drug combinations that have already been studied in clinical trials. This study will include patients who have already received therapy for their NHL (but it returned or was not completely cured), and now intense chemotherapy is not the best treatment option due to reasons like health or age. The types of NHL include Diffuse Large B-Cell Lymphoma and others.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-020147-12-CZ">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-020147-12-CZ</a> | Population           |
| 196 | NCT01232556             | Pfizer. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: A Study Of Inotuzumab Ozogamicin Plus Rituximab For Relapsed/Refractory Aggressive Non-Hodgkin Lymphoma Patients Who Are Not Candidates For Intensive High-Dose Chemotherapy.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01232556">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01232556</a>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Population           |
| 197 | NCT01134575             | Anderson Cancer Center. 2024 Feb 19. WHO ICTRP: CMC-544 in Relapsed Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL).<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01134575">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01134575</a>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Studientyp           |
| 198 | NCT01055496             | Pfizer. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Study Evaluating Chemotherapy in Combination With Inotuzumab Ozogamicin In Subjects With Non-Hodgkin's Lymphoma.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01055496">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01055496</a>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Population           |
| 199 | NCT00868608             | Pfizer. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: Study Evaluating Inotuzumab Ozogamicin (CMC-544) In Indolent Non-Hodgkins Lymphoma.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00868608">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00868608</a>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Population           |
| 200 | NCT00867087             | Pfizer. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: Study Evaluating Inotuzumab Ozogamicin (CMC-544) Plus Rituximab In Diffuse Large B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00867087">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00867087</a>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Population           |
| 201 | NCT00724971             | Pfizer. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Study Evaluating The Safety And Tolerability Of Combination Therapy Inotuzumab Ozogamicin (CMC-544) And Rituximab.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00724971">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00724971</a>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Population           |
| 202 | NCT00717925             | Wyeth in. 2015 Dez 21. WHO ICTRP: Study Evaluating Safety and Tolerability of Inotuzumab Ozogamicin (CMC-544) in Japanese Patients With B-cell Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL).<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00717925">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00717925</a>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Population           |

| Nr.                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Studienbezeichnung     | Referenz der ausgeschlossenen Studien                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Ausschlussgrund |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| 203                                                                                                                                                                                                                                                                                                | PER-040-08             | LABORATORIOS WYETH SA. 2023 Sep 4. WHO ICTRP: An Open-Label, Randomized, Phase 3 Study of Inotuzumab Ozogamicin (CMC-544) Administered in Combination With Rituximab Compared to a Defined Investigator's Choice Therapy in Subjects With Relapsed or Refractory, CD22-Positive, Follicular B-Cell Non Hodgkin's Lymphoma.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=PER-040-08">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=PER-040-08</a>                                                           | Population      |
| 204                                                                                                                                                                                                                                                                                                | EUCTR2007-000219-27-BE | Wyeth Pharmaceuticals Inc.acting through its division. 2017 Aug 21. WHO ICTRP: An Open-Label, Randomized, Phase 3 Study of Inotuzumab Ozogamicin (CMC-544) Administered in Combination With Rituximab Compared to a Defined Investigator's Choice Therapy in Subjects With Relapsed or Refractory, CD22- Positive, Follicular B-Cell Non Hodgkin's Lymphoma.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-000219-27-BE">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-000219-27-BE</a> | Population      |
| 205                                                                                                                                                                                                                                                                                                | NCT00562965            | Pfizer. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Study Comparing Inotuzumab Ozogamicin In Combination With Rituximab Versus Defined Investigator's Choice In Follicular Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL).<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00562965">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00562965</a>                                                                                                                                                                                               | Population      |
| 206                                                                                                                                                                                                                                                                                                | NCT00299494            | Pfizer. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Study Evaluating Inotuzumab Ozogamicin [CMC-544] Administered In Combination With Rituximab In Subjects With Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL).<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00299494">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00299494</a>                                                                                                                                                                                                         | Population      |
| 207                                                                                                                                                                                                                                                                                                | NCT00073749            | Pfizer. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Study Evaluating CMC-544 In B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00073749">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00073749</a>                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Population      |
| Bedeutung des jeweils aufgelisteten Datums:<br><i>Clinical Trials.GOV: Last Update Posted</i><br><i>EU Clinical Trials Register: Start Date</i><br><i>Clinical Trials Information System (CTIS): Last updated</i><br><i>International Clinical Trials Registry Platform WHO: Last refreshed on</i> |                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                 |

**Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

| Nr.                        | Studienbezeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien                                                                                                                                                    | Ausschlussgrund |
|----------------------------|--------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| <i>Clinical Trials.GOV</i> |                    |                                                                                                                                                                                          |                 |
| 1                          | NCT03127605        | Pfizer. 2020 Mai 18. ClinicalTrials.gov: Inotuzumab Ozogamicin - PF-05208773.<br><a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT03127605">https://clinicaltrials.gov/study/NCT03127605</a> | Studientyp      |

| Nr. | Studien-<br>bezeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Ausschluss-<br>grund |
|-----|-------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|
| 2   | NCT01134575             | Anderson Cancer Center MD. 2024 Jul 16.<br>ClinicalTrials.gov: CMC-544 in Relapsed Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL).<br><a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT01134575">https://clinicaltrials.gov/study/NCT01134575</a>                                                                                     | Publikationstyp      |
| 3   | NCT03441061             | Anderson Cancer Center MD. 2026 Feb 17.<br>ClinicalTrials.gov: Inotuzumab Ozogamicin in Treating Patients With B-cell Acute Lymphocytic Leukemia With Positive Minimal Residual Disease.<br><a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT03441061">https://clinicaltrials.gov/study/NCT03441061</a>                              | Population           |
| 4   | NCT03094611             | Anderson Cancer Center MD. 2021 Apr 12.<br>ClinicalTrials.gov: Inotuzumab Ozogamicin in Treating Patients With Relapsed or Refractory CD22 Positive Acute Lymphoblastic Leukemia.<br><a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT03094611">https://clinicaltrials.gov/study/NCT03094611</a>                                     | Population           |
| 5   | NCT00717925             | Wyeth in. 2015 Dez 9. ClinicalTrials.gov: Study Evaluating Safety and Tolerability of Inotuzumab Ozogamicin (CMC-544) in Japanese Patients With B-cell Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL).<br><a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT00717925">https://clinicaltrials.gov/study/NCT00717925</a>                                  | Population           |
| 6   | NCT06476665             | Pfizer. 2025 Aug 19. ClinicalTrials.gov: A Study to Learn About the Safety of BESPONSA Injection in Pediatric Patients With Acute Lymphocytic Leukemia.<br><a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT06476665">https://clinicaltrials.gov/study/NCT06476665</a>                                                               | Intervention         |
| 7   | NCT00299494             | Pfizer. 2018 Mrz 8. ClinicalTrials.gov: Study Evaluating Inotuzumab Ozogamicin [CMC-544] Administered In Combination With Rituximab In Subjects With Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL).<br><a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT00299494">https://clinicaltrials.gov/study/NCT00299494</a>                                    | Population           |
| 8   | NCT00724971             | Pfizer. 2019 Mrz 15. ClinicalTrials.gov: Study Evaluating The Safety And Tolerability Of Combination Therapy Inotuzumab Ozogamicin (CMC-544) And Rituximab.<br><a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT00724971">https://clinicaltrials.gov/study/NCT00724971</a>                                                           | Population           |
| 9   | NCT05923112             | Pfizer. 2025 Dez 5. ClinicalTrials.gov: BESPONSA Injection 1 mg Special Investigation.<br><a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05923112">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05923112</a>                                                                                                                                | Intervention         |
| 10  | NCT02311998             | Anderson Cancer Center MD. 2023 Jul 17.<br>ClinicalTrials.gov: Phase I/II Study of Bosutinib in Combination With Inotuzumab Ozogamicin in CD22-positive PC Positive ALL and CML.<br><a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT02311998">https://clinicaltrials.gov/study/NCT02311998</a>                                      | Population           |
| 11  | NCT01562990             | The Lymphoma Academic Research Org. 2016 Mai 23.<br>ClinicalTrials.gov: Phase Ib/II Study of the Efficacy and Safety of the R-CMC544/R-GEMOX Combination in Diffuse Large B-cell Lymphoma at First or Second Relapse.<br><a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT01562990">https://clinicaltrials.gov/study/NCT01562990</a> | Population           |
| 12  | NCT03677596             | Pfizer. 2023 Nov 22. ClinicalTrials.gov: A Study Of Two Inotuzumab Ozogamicin Doses in Relapsed/ Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia Transplant Eligible Patients.<br><a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT03677596">https://clinicaltrials.gov/study/NCT03677596</a>                                                | Population           |

| Nr. | Studien-<br>bezeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Ausschluss-<br>grund |
|-----|-------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|
| 13  | NCT03851081             | Roswell Park Cancer Institute. 2022 Jan 28. ClinicalTrials.gov: Inotuzumab Ozogamicin and Vincristine Sulfate Liposome in Treating Patients With Relapsed or Refractory CD22+ B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT03851081">https://clinicaltrials.gov/study/NCT03851081</a>                                      | Population           |
| 14  | NCT05748171             | Pfizer. 2026 Mrz 20. ClinicalTrials.gov: A Study to Learn More About the Study Medicine Called Inotuzumab Ozogamicin (InO) in Children (1 to <18 Years) With First Relapse ALL. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05748171">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05748171</a>                                                                         | Publikationstyp      |
| 15  | NCT00868608             | Pfizer. 2017 Okt 31. ClinicalTrials.gov: Study Evaluating Inotuzumab Ozogamicin (CMC-544) In Indolent Non-Hodgkins Lymphoma. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT00868608">https://clinicaltrials.gov/study/NCT00868608</a>                                                                                                                            | Population           |
| 16  | NCT01055496             | Pfizer. 2019 Aug 2. ClinicalTrials.gov: Study Evaluating Chemotherapy in Combination With Inotuzumab Ozogamicin In Subjects With Non-Hodgkin's Lymphoma. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT01055496">https://clinicaltrials.gov/study/NCT01055496</a>                                                                                                | Population           |
| 17  | NCT05687032             | Pfizer. 2025 Dez 3. ClinicalTrials.gov: A Study of Inotuzumab Ozogamicin in Chinese Patients With Relapsed or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05687032">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05687032</a>                                                                                                  | Population           |
| 18  | NCT01664910             | Anderson Cancer Center MD. 2024 Jul 23. ClinicalTrials.gov: CMC-544 and Allogeneic Transplantation for CD22 Positive-Lymphoid Malignancies. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT01664910">https://clinicaltrials.gov/study/NCT01664910</a>                                                                                                             | Population           |
| 19  | NCT03856216             | Anderson Cancer Center MD. 2026 Apr 15. ClinicalTrials.gov: Inotuzumab Ozogamicin and Chemotherapy in Treating Patients With Leukemia or Lymphoma Undergoing Stem Cell Transplantation. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT03856216">https://clinicaltrials.gov/study/NCT03856216</a>                                                                 | Population           |
| 20  | NCT03991884             | University of Washington. 2023 Jul 6. ClinicalTrials.gov: Inotuzumab Ozogamicin and Chemotherapy in Treating Patients With Recurrent or Refractory B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT03991884">https://clinicaltrials.gov/study/NCT03991884</a>                                                                 | Population           |
| 21  | NCT00073749             | Pfizer. 2018 Dez 17. ClinicalTrials.gov: Study Evaluating CMC-544 In B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT00073749">https://clinicaltrials.gov/study/NCT00073749</a>                                                                                                                                                     | Population           |
| 22  | NCT05456698             | Institute of Hematology & Blood Diseases Hospital C. 2026 Apr 16. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of Inotuzumab Ozogamicin in Treating Adult Patients With Ph Negative ALL With Minimal Residual Disease Positive After Induction Chemotherapy. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05456698">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05456698</a> | Population           |
| 23  | NCT04307134             | Pfizer. 2025 Dez 31. ClinicalTrials.gov: Besponsa Post Marketing Surveillance Study. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04307134">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04307134</a>                                                                                                                                                                    | Population           |
| 24  | NCT01535989             | Cristiana S. 2016 Jun 7. ClinicalTrials.gov: Study of Inotuzumab Ozogamicin + Temozolomide in Patients With Relapsed or Refractory CD22+ B-cell NHLymphoma. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT01535989">https://clinicaltrials.gov/study/NCT01535989</a>                                                                                             | Population           |
| 25  | NCT03913559             | St.Jude Children's Research Hospital. 2026 Feb 12. ClinicalTrials.gov: Inotuzumab Ozogamicin for Children With MRD Positive CD22+ Lymphoblastic Leukemia. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT03913559">https://clinicaltrials.gov/study/NCT03913559</a>                                                                                               | Population           |



| Nr. | Studien-<br>bezeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Ausschluss-<br>grund |
|-----|-------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|
| 26  | NCT00867087             | Pfizer. 2017 Dez 5. ClinicalTrials.gov: Study Evaluating Inotuzumab Ozogamicin (CMC-544) Plus Rituximab In Diffuse Large B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT00867087">https://clinicaltrials.gov/study/NCT00867087</a>                                                              | Population           |
| 27  | NCT01363297             | Pfizer. 2017 Apr 13. ClinicalTrials.gov: Study Evaluating Inotuzumab Ozogamicin In Acute Lymphocytic Leukemia. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT01363297">https://clinicaltrials.gov/study/NCT01363297</a>                                                                                                       | Population           |
| 28  | NCT04456959             | Pfizer. 2022 Sep 28. ClinicalTrials.gov: InO - A Retrospective Study of UK Patients With Leukaemia. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04456959">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04456959</a>                                                                                                                  | Population           |
| 29  | NCT01925131             | SWOG Cancer RN. 2023 Mai 3. ClinicalTrials.gov: S1312, Inotuzumab Ozogamicin and Combination Chemotherapy in Treating Patients With Relapsed or Refractory Acute Leukemia. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT01925131">https://clinicaltrials.gov/study/NCT01925131</a>                                           | Population           |
| 30  | NCT01371630             | Anderson Cancer Center MD. 2025 Dez 18. ClinicalTrials.gov: Inotuzumab Ozogamicin and Combination Chemotherapy in Treating Patients With Acute Lymphoblastic Leukemia. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT01371630">https://clinicaltrials.gov/study/NCT01371630</a>                                               | Population           |
| 31  | NCT03628053             | Novartis P. 2020 Jul 9. ClinicalTrials.gov: Tisagenlecleucel vs Blinatumomab or Inotuzumab for Patients With Relapsed/Refractory B-cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT03628053">https://clinicaltrials.gov/study/NCT03628053</a>                                      | Population           |
| 32  | NCT02981628             | Children's Oncology Group. 2026 Feb 23. ClinicalTrials.gov: Inotuzumab Ozogamicin in Treating Younger Patients With B-Lymphoblastic Lymphoma or Relapsed or Refractory CD22 Positive B Acute Lymphoblastic Leukemia. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT02981628">https://clinicaltrials.gov/study/NCT02981628</a> | Publikationstyp      |
| 33  | NCT03104491             | Leland M. 2025 Jun 5. ClinicalTrials.gov: Inotuzumab Ozogamicin Post-Transplant For Acute Lymphocytic Leukemia. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT03104491">https://clinicaltrials.gov/study/NCT03104491</a>                                                                                                      | Intervention         |
| 34  | NCT03460522             | Nicola G. 2022 Nov 2. ClinicalTrials.gov: Inotuzumab Ozogamicin and Conventional Chemotherapy In Patients Aged 56 Years and Older With ALL. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT03460522">https://clinicaltrials.gov/study/NCT03460522</a>                                                                          | Population           |
| 35  | NCT03488225             | Anderson Cancer Center MD. 2024 Jul 16. ClinicalTrials.gov: Combination Chemotherapy and Inotuzumab Ozogamicin in Treating Patients With B Acute Lymphoblastic Leukemia. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT03488225">https://clinicaltrials.gov/study/NCT03488225</a>                                             | Population           |
| 36  | NCT02877303             | Anderson Cancer Center MD. 2025 Nov 6. ClinicalTrials.gov: Blinatumomab, Inotuzumab Ozogamicin, and Combination Chemotherapy as Frontline Therapy in Treating Patients With B Acute Lymphoblastic Leukemia. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT02877303">https://clinicaltrials.gov/study/NCT02877303</a>          | Population           |
| 37  | NCT05016947             | Dana-Farber Cancer Institute. 2026 Jan 29. ClinicalTrials.gov: Venetoclax Plus Inotuzumab for B-ALL. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05016947">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05016947</a>                                                                                                                 | Population           |
| 38  | NCT06427330             | Institute of Hematology & Blood Diseases Hospital C. 2024 Jul 30. ClinicalTrials.gov: Phase II Study of Post-Transplant Low-Dose Inotuzumab Ozogamicin to Prevent Relapse of Acute Lymphoblastic Leukemia. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT06427330">https://clinicaltrials.gov/study/NCT06427330</a>           | Population           |

| Nr. | Studien-<br>bezeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Ausschluss-<br>grund |
|-----|-------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|
| 39  | NCT07238907             | Ruijin H. 2025 Nov 25. ClinicalTrials.gov: A Multi-center Retrospective Study of INO Treating B-ALL. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT07238907">https://clinicaltrials.gov/study/NCT07238907</a>                                                                                                                                                                        | Studientyp           |
| 40  | NCT05597085             | Pfizer. 2025 Feb 4. ClinicalTrials.gov: A Study of Patients Who Received Inotuzumab Ozogamicin for B-cell ALL (Acute Lymphoblastic Leukemia) That Occurred Again After the Last Treatment. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05597085">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05597085</a>                                                                                  | Population           |
| 41  | NCT05940961             | Sheng-Li Xue MD. 2025 Nov 21. ClinicalTrials.gov: Inotuzumab Ozogamicin in the Treatment of MRD+ After HSCT of ALL. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05940961">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05940961</a>                                                                                                                                                         | Population           |
| 42  | NCT03610438             | Gruppo Italiano Malattie EMatologiche dell'Adulto. 2022 Jan 4. ClinicalTrials.gov: Feasibility and Effectiveness of Inotuzumab Ozogamicin in B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT03610438">https://clinicaltrials.gov/study/NCT03610438</a>                                                                                           | Population           |
| 43  | NCT01232556             | Pfizer. 2019 Jan 8. ClinicalTrials.gov: A Study Of Inotuzumab Ozogamicin Plus Rituximab For Relapsed/Refractory Aggressive Non-Hodgkin Lymphoma Patients Who Are Not Candidates For Intensive High-Dose Chemotherapy. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT01232556">https://clinicaltrials.gov/study/NCT01232556</a>                                                       | Population           |
| 44  | NCT03739814             | National Cancer Institute 2026 Apr 13. ClinicalTrials.gov: Inotuzumab Ozogamicin and Blinatumomab With or Without Ponatinib in Treating Patients With Newly Diagnosed, Recurrent, or Refractory CD22-Positive B-Lineage Acute Lymphoblastic Leukemia. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT03739814">https://clinicaltrials.gov/study/NCT03739814</a>                       | Population           |
| 45  | NCT01564784             | Pfizer. 2019 Jan 9. ClinicalTrials.gov: A Study Of Inotuzumab Ozogamicin Versus Investigator's Choice Of Chemotherapy In Patients With Relapsed Or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT01564784">https://clinicaltrials.gov/study/NCT01564784</a>                                                                                 | Population           |
| 46  | NCT03249870             | Versailles H. 2023 Sep 6. ClinicalTrials.gov: Study of Inotuzumab Ozogamicin Combined to Chemotherapy in Older Patients With Philadelphia Chromosome-negative CD22+ B-cell Precursor ALL. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT03249870">https://clinicaltrials.gov/study/NCT03249870</a>                                                                                   | Population           |
| 47  | NCT05645718             | Anderson Cancer Center MD. 2025 Okt 7. ClinicalTrials.gov: Study of Pedi-cRIB: Mini-Hyper-CVD With Condensed Rituximab, Inotuzumab Ozogamicin and Blinatumomab (cRIB) for Relapsed Therapy for Pediatric With B-Cell Lineage Acute Lymphocytic Leukemia. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05645718">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05645718</a>                    | Intervention         |
| 48  | NCT06985485             | The First Affiliated Hospital of Soochow University. 2026 Mrz 24. ClinicalTrials.gov: Full-Course Immunotherapy Consolidation for Unfit or Fit B-ALL Who Decline Chemotherapy. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT06985485">https://clinicaltrials.gov/study/NCT06985485</a>                                                                                              | Population           |
| 49  | NCT05303792             | Alliance for Clinical Trials in Oncology. 2026 Apr 7. ClinicalTrials.gov: Testing the Combination of Inotuzumab Ozogamicin and Lower Dose Chemotherapy Compared to Usual Chemotherapy for Adults With B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia or B-Cell Lymphoblastic Lymphoma. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05303792">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05303792</a> | Population           |

| Nr. | Studien-<br>bezeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Ausschluss-<br>grund |
|-----|-------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|
| 50  | NCT06554626             | First Affiliated Hospital of Zhejiang University. 2024 Aug 15. ClinicalTrials.gov: Blinatumomab Plus Venetoclax Sequenced With Inotuzumab Ozogamicin in Treating B-ALL. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT06554626">https://clinicaltrials.gov/study/NCT06554626</a>                                                                                                                                                                                                   | Population           |
| 51  | NCT06863259             | Children's Hospital Medical Center C. 2026 Feb 18. ClinicalTrials.gov: Study of Inotuzumab Ozogamicin, Venetoclax, and Dexamethasone for Relapsed B-cell ALL. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT06863259">https://clinicaltrials.gov/study/NCT06863259</a>                                                                                                                                                                                                             | Intervention         |
| 52  | NCT03150693             | Alliance for Clinical Trials in Oncology. 2026 Apr 7. ClinicalTrials.gov: Inotuzumab Ozogamicin and Frontline Chemotherapy in Treating Young Adults With Newly Diagnosed B Acute Lymphoblastic Leukemia. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT03150693">https://clinicaltrials.gov/study/NCT03150693</a>                                                                                                                                                                  | Population           |
| 53  | NCT06287229             | Anderson Cancer Center MD. 2026 Feb 17. ClinicalTrials.gov: Phase Ib/II Study Assessing the Clinical Activity and Safety of Brexucabtagene Autoleucel as a Consolidation in Patients With Relapsed/Refractory (R/R) and Newly Diagnosed B-cell Acute Lymphocytic Leukemia (ALL) Post Cyto reduction With Mini-HCVD-inotuzumab-blinatumomab/HCVAD-inotuzumab-blinatumomab. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT06287229">https://clinicaltrials.gov/study/NCT06287229</a> | Population           |
| 54  | NCT06025682             | Gruppo Italiano Malattie EMatologiche dell'Adulto. 2024 Apr 11. ClinicalTrials.gov: Retrospective Observational Study on Infective Complications and Outcome of Patients With ALL Treated With INO. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT06025682">https://clinicaltrials.gov/study/NCT06025682</a>                                                                                                                                                                       | Population           |
| 55  | NCT07476729             | Charite University BG. 2026 Mrz 17. ClinicalTrials.gov: International Study for Treatment of Childhood Relapsed Precursor B-Cell ALL 2020 (IntReALL BCP 2020). <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT07476729">https://clinicaltrials.gov/study/NCT07476729</a>                                                                                                                                                                                                            | Studientyp           |
| 56  | NCT05603156             | Institute of Hematology & Blood Diseases Hospital C. 2022 Nov 2. ClinicalTrials.gov: A Study of Olverembatinib Combined With Inotuzumab Ozogamicin in the Treatment ph+ ALL With MRD Persistent Positive. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05603156">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05603156</a>                                                                                                                                                                 | Population           |
| 57  | NCT03959085             | Children's Oncology Group. 2026 Mrz 31. ClinicalTrials.gov: Inotuzumab Ozogamicin and Post-Induction Chemotherapy in Treating Patients With High-Risk B-ALL, Mixed Phenotype Acute Leukemia, and B-LLy. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT03959085">https://clinicaltrials.gov/study/NCT03959085</a>                                                                                                                                                                   | Population           |
| 58  | NCT00562965             | Pfizer. 2018 Jan 9. ClinicalTrials.gov: Study Comparing Inotuzumab Ozogamicin In Combination With Rituximab Versus Defined Investigator's Choice In Follicular Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL). <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT00562965">https://clinicaltrials.gov/study/NCT00562965</a>                                                                                                                                                                              | Population           |
| 59  | NCT04747912             | University of Chicago. 2026 Mrz 30. ClinicalTrials.gov: Study of Chemotherapy-Free Induction Regimen for Ph+ Acute Lymphoblastic Leukemia With Inotuzumab Ozogamicin (InO). <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04747912">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04747912</a>                                                                                                                                                                                               | Population           |
| 60  | NCT03962465             | University of Virginia. 2023 Aug 22. ClinicalTrials.gov: Phase I Study of Inotuzumab With Augmented BFM Re-Induction for Patients With Relapsed/Refractory B-cell ALL. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT03962465">https://clinicaltrials.gov/study/NCT03962465</a>                                                                                                                                                                                                    | Intervention         |

| Nr. | Studien-<br>bezeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Ausschluss-<br>grund |
|-----|-------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|
| 61  | NCT06861348             | First Affiliated Hospital of Zhejiang University. 2025 Mrz 6. ClinicalTrials.gov: Effectiveness and Safety of InO±DLI for Relapsed B-ALL/LBL After Allo-HSCT. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT06861348">https://clinicaltrials.gov/study/NCT06861348</a>                                                                                                    | Ergebnisse           |
| 62  | NCT07443488             | Institute of Hematology & Blood Diseases Hospital C. 2026 Mrz 2. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of Olverembatinib Plus Inotuzumab Ozogamicin as First-Line Consolidation Therapy Followed by HSCT in Ph+ ALL. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT07443488">https://clinicaltrials.gov/study/NCT07443488</a>                                           | Population           |
| 63  | NCT01679119             | University College L. 2026 Apr 7. ClinicalTrials.gov: Treatment of Patients With Diffuse Large B Cell Lymphoma Who Are Not Suitable for Anthracycline Containing Chemotherapy. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT01679119">https://clinicaltrials.gov/study/NCT01679119</a>                                                                                   | Population           |
| 64  | NCT03564678             | Anderson Cancer Center MD. 2025 Sep 5. ClinicalTrials.gov: Levocarnitine and Vitamin B Complex in Treating PEG-Asparaginase or Inotuzumab Ozogamicin-Induced Hyperbilirubinemia in Patients With Acute Lymphoblastic Leukemia. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT03564678">https://clinicaltrials.gov/study/NCT03564678</a>                                   | Population           |
| 65  | NCT05865301             | Stanford University. 2026 Feb 9. ClinicalTrials.gov: Outcomes in Pediatric and Young Adult B-Cell Malignancies After Commercially Available Immunotherapy. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05865301">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05865301</a>                                                                                                       | Studientyp           |
| 66  | NCT06087419             | Institute of Hematology & Blood Diseases Hospital C. 2023 Nov 2. ClinicalTrials.gov: A Prospective Clinical Study of Bridging alloHSCT After Treatment With Obinutuzumab in Combination With Chidamide and Venetoclax in RR Ph-ALL and B-cell Lymphoma Patients. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT06087419">https://clinicaltrials.gov/study/NCT06087419</a> | Population           |
| 67  | NCT06533748             | St.Jude Children's Research Hospital. 2026 Feb 12. ClinicalTrials.gov: Therapy for Newly Diagnosed Patients With B-Cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia and Lymphoma. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT06533748">https://clinicaltrials.gov/study/NCT06533748</a>                                                                                     | Population           |
| 68  | NCT05349383             | Central South University. 2022 Jun 22. ClinicalTrials.gov: Evaluation of Reporting of Antibody-Drug Conjugate Associated Sepsis-related Toxicities. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05349383">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05349383</a>                                                                                                              | Population           |
| 69  | NCT04307576             | Mats H. 2026 Mrz 27. ClinicalTrials.gov: A Treatment Study Protocol for Participants 0-45 Years With Acute Lymphoblastic Leukaemia. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04307576">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04307576</a>                                                                                                                              | Population           |
| 70  | NCT06387121             | Institute of Hematology & Blood Diseases Hospital C. 2025 Dez 17. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of Low-dose Chemotherapy Plus Immuno-targeted Drugs in Newly Diagnosed Adult Ph- B-ALL. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT06387121">https://clinicaltrials.gov/study/NCT06387121</a>                                                                | Population           |
| 71  | NCT06481241             | Institute of Hematology & Blood Diseases Hospital C. 2026 Mrz 2. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of Chemotherapy Combined With CAR-T Cells in Newly Diagnosed Adult Patients With Ph- B-ALL. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT06481241">https://clinicaltrials.gov/study/NCT06481241</a>                                                             | Population           |

| Nr.                                | Studien-<br>bezeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Ausschluss-<br>grund |
|------------------------------------|-------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|
| 72                                 | NCT06481228             | Institute of Hematology & Blood Diseases Hospital C. 2026 Mrz 2. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of TKI Combined With Chemotherapy and Sequential CAR-T Cells in ND Adult Patients With Ph+ ALL.<br><a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT06481228">https://clinicaltrials.gov/study/NCT06481228</a>                                                                                                                                                                                                                                                                      | Population           |
| 73                                 | NCT04530565             | National Cancer Institute 2026 Apr 13. ClinicalTrials.gov: Testing the Use of Steroids and Tyrosine Kinase Inhibitors With Blinatumomab or Chemotherapy for Newly Diagnosed BCR-ABL-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04530565">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04530565</a>                                                                                                                                                                                                                                             | Population           |
| 74                                 | NCT06985498             | The First Affiliated Hospital of Soochow University. 2026 Mrz 24. ClinicalTrials.gov: Immunotherapy Combined With Auto-HSCT and CD22/CD19 CAR-T Sandwich Strategy for B-ALL.<br><a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT06985498">https://clinicaltrials.gov/study/NCT06985498</a>                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Population           |
| 75                                 | NCT07495631             | Institute of Hematology & Blood Diseases Hospital C. 2026 Mrz 27. ClinicalTrials.gov: Pediatric-Inspired Regimen Combined With Venetoclax and Immunotherapy for Adult Ph-Negative Acute Lymphoblastic Leukemia.<br><a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT07495631">https://clinicaltrials.gov/study/NCT07495631</a>                                                                                                                                                                                                                                                               | Population           |
| 76                                 | NCT07313852             | Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2026 Feb 4. ClinicalTrials.gov: A Study of Inotuzumab and Blinatumomab in People With Newly Diagnosed B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia.<br><a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT07313852">https://clinicaltrials.gov/study/NCT07313852</a>                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Population           |
| 77                                 | NCT03898128             | Istituto Romagnolo per lo Studio dei Tumori Dino Amadori IRST. 2025 Dez 3. ClinicalTrials.gov: ItaliaN Observational Study of Patients With Acute Lymphoblastic Leukemia Treated With Anti-CD22 Immunoconjugate.<br><a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT03898128">https://clinicaltrials.gov/study/NCT03898128</a>                                                                                                                                                                                                                                                              | Population           |
| 78                                 | NCT05166135             | Pfizer. 2025 Mrz 25. ClinicalTrials.gov: Latin American Real-world Study in Acute Leukemia.<br><a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05166135">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05166135</a>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Population           |
| <b>EU Clinical Trials Register</b> |                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                      |
| 79                                 | 2012-001900-39          | University College London. 2012 Nov 1. ClinicalTrialsRegister.eu: A multicentre randomised phase II clinical trial of Inotuzumab Ozogamicin plus Rituximab and CVP (IO-R-CVP) versus Gemcitabine plus Rituximab and CVP (Gem-R-CVP) for the first line treatment of patients with diffuse large B cell lymphoma who are not suitable for anthracycline containing chemotherapy.<br><a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001900-39">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001900-39</a> | Population           |
| 80                                 | 2011-005491-41          | Pfizer Inc.. 2012 Jun 13. ClinicalTrialsRegister.eu: 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).<br><a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005491-41">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005491-41</a>                                                                                                               | Population           |

| Nr. | Studien-bezeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Ausschluss-grund |
|-----|---------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| 81  | 2010-020147-12      | Pfizer Inc. 2011 Feb 16. ClinicalTrialsRegister.eu: An Open-Label, Randomized, Phase 3 Study Of Inotuzumab Ozogamicin Administered In Combination With Rituximab Compared To Defined Investigator's Choice Therapy In Subjects With Relapsed Or Refractory CD22-Positive Aggressive Non-Hodgkin Lymphoma Who Are Not Candidates For Intensive High-Dose Chemotherapy.<br><a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020147-12">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020147-12</a>                                                                           | Population       |
| 82  | 2008-001635-34      | Wyeth Research Division of Wyeth Pharmaceuticals Inc. CR&D. 2009 Mai 21. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 2 Study of Inotuzumab Ozogamicin (CMC-544) in Subjects With Indolent Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL) That is Refractory to or has Relapsed After Rituximab and Chemotherapy or Radioimmunotherapy.<br><a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001635-34">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001635-34</a>                                                                                                                                     | Population       |
| 83  | 2007-000219-27      | Wyeth Pharmaceuticals Inc.acting through its division. 2008 Apr 25. ClinicalTrialsRegister.eu: An Open-Label, Randomized, Phase 3 Study of Inotuzumab Ozogamicin (CMC-544) Administered in Combination With Rituximab Compared to a Defined Investigator's Choice Therapy in Subjects With Relapsed or Refractory, CD22- Positive, Follicular B-Cell Non Hodgkin's Lymphoma.<br><a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000219-27">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000219-27</a>                                                                    | Population       |
| 84  | 2011-003849-18      | LYSARC. 2012 Jun 7. ClinicalTrialsRegister.eu: A Multi-center, Phase IB/II, Open Label, Single Arm Study of Inotuzumab Ozogamicin Plus Rituximab (R-CMC544) Alternating With Gemcitabine-oxaliplatin Plus Rituximab (R-GEMOX) in Patients Aged From 18 to 80 Years With CD20 and CD22 Positive Diffuse Large B-cell Lymphoma (DLBCL) in Relapse After/Refractory to 1ST or 2ND Line Treatment, Who Are no Candidates for Autologous Transplant.<br><a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003849-18">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003849-18</a> | Population       |
| 85  | 2008-007802-12      | Wyeth Research Division of Wyeth Pharmaceuticals Inc. 2009 Jul 23. ClinicalTrialsRegister.eu: An Open-label, Single-Arm, Phase 2 Study of Inotuzumab Ozogamicin Plus Rituximab in Subjects With Relapsed/Refractory CD22-Positive Diffuse Large B-Cell Lymphoma, Eligible for Autologous Stem Cell Transplantation.<br><a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007802-12">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007802-12</a>                                                                                                                             | Population       |
| 86  | 2018-001557-27      | Pfizer Inc. 2019 Feb 17. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 4, Open-Label, Randomized Study of Two Inotuzumab Ozogamicin Dose Levels in Adult Patients With Relapsed or Refractory B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia Eligible for Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Who Have Risk Factor(s) for Veno-Occlusive Disease.<br><a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001557-27">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001557-27</a>                                                                                                             | Population       |

| Nr. | Studien-<br>bezeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Ausschluss-<br>grund |
|-----|-------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|
| 87  | 2016-004836-39          | Goethe Univ. 2017 Nov 1. ClinicalTrialsRegister.eu: An open label phase II study to evaluate the efficacy and safety of Inotuzumab Ozogamicin for Induction Therapy followed by a conventional chemotherapy based consolidation and maintenance therapy In patients aged 56 years and older with Acute Lymphoblastic leukemia (ALL).<br><a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004836-39">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004836-39</a>                                         | Population           |
| 88  | 2022-000186-40          | Pfizer Inc. 2022 Okt 7. ClinicalTrialsRegister.eu: A prospective, randomized, open-label phase 2 study to evaluate the superiority of Inotuzumab ozogamicin monotherapy versus ALLR3 for induction treatment of childhood high risk first relapse B-Cell precursor acute lymphoblastic leukaemia.<br><a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-000186-40">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-000186-40</a>                                                                            | Studientyp           |
| 89  | 2018-003006-32          | FONDAZIONE GIMEMA (GRUPPO ITALIANO MALATTIE EMATOLOGICHE DELL' ADULTO) FRANCO MANDELLI ONLUS. 2019 Jul 8. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase IIA Study of Feasibility and Effectiveness of Inotuzumab Ozogamicin (IO) in Adult Patients with B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia with positive Minimal Residual Disease before any Hematopoietics Stem Cell Transplantation.<br><a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003006-32">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003006-32</a> | Population           |
| 90  | 2016-004942-27          | Centre Hd. 2017 Jul 17. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 2 Study of Inotuzumab Ozogamicin (INO) Combined to Chemotherapy in Older Patients with Philadelphia Chromosome-negative CD22+ B-cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia.<br><a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004942-27">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004942-27</a>                                                                                                                                      | Population           |
| 91  | 2018-001795-38          | Karolinska University Hospital. 2020 Mai 15. ClinicalTrialsRegister.eu: ALLTogether1Γ_ ' A Treatment study protocol of the ALLTogether Consortium for children and young adults (0-45 years of age) with newly diagnosed acute lymphoblastic leukaemia (ALL).<br><a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001795-38">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001795-38</a>                                                                                                                | Population           |
| 92  | 2016-002004-10          | Jazz Pharmaceuticals I. 2016 Okt 13. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 3, Randomized, Adaptive Study Comparing the Efficacy and Safety of Defibrotide vs Best Supportive Care in the Prevention of Hepatic Veno-Occlusive Disease in Adult and Pediatric Patients Undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplant.<br><a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002004-10">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002004-10</a>                                                            | Population           |
| 93  | 2014-001633-84          | Onyx Therapeutics I. 2015 Jan 22. ClinicalTrialsRegister.eu: Phase 1b/2 Study of Carfilzomib in Combination with Induction Chemotherapy in Children with Relapsed or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia.<br><a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001633-84">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001633-84</a>                                                                                                                                                                | Intervention         |

| Nr.                                              | Studien-<br>bezeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Ausschluss-<br>grund |
|--------------------------------------------------|-------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|
| 94                                               | 2019-001947-28          | Therapeutic Advances in Childhood Leukemia Consortium 2019 Jun 11. ClinicalTrialsRegister.eu: A TACL Phase ½ Study of PO Ixazomib in Combination with Chemotherapy for Childhood Relapsed or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia and Lymphoblastic Lymphoma.<br><a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001947-28">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001947-28</a>                                                                                     | Intervention         |
| 95                                               | 2021-000677-89          | Novartis Pharma AG. 2022 Nov 18. ClinicalTrialsRegister.eu: Phase I, open label, multicenter, dose escalation and expansion study of IMJ995 in Acute Lymphoblastic Leukemia.<br><a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000677-89">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000677-89</a>                                                                                                                                                                         | Population           |
| <i>Clinical Trials Information System (CTIS)</i> |                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                      |
| 96                                               | 2023-510516-39-00       | Fondazione Gimema Franco Mandelli Onlus. 2024 Dez 3. CTIS: A Phase IIA Study of Feasibility and Effectiveness of Inotuzumab Ozogamicin (IO) in Adult Patients with B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia with positive Minimal Residual Disease before any Hematopoietic Stem Cell Transplantation. ALL2418.<br><a href="https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&amp;EUCT=2023-510516-39-00">https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&amp;EUCT=2023-510516-39-00</a>                                             | Population           |
| 97                                               | 2023-509810-13-00       | Pfizer Inc. 2026 Mrz 26. CTIS: B1931036 - A prospective, randomized, open-label phase 2 study to evaluate the superiority of Inotuzumab Ozogamicin monotherapy versus ALLR3 for induction treatment of childhood high risk first relapse B-cell precursor Acute Lymphoblastic Leukaemia.<br><a href="https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&amp;EUCT=2023-509810-13-00">https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&amp;EUCT=2023-509810-13-00</a>                                                               | Studientyp           |
| 98                                               | 2022-501050-11-01       | Karolinska University Hospital. 2026 Apr 9. CTIS: ALLTogether1 - A Treatment Study Protocol of the ALLTogether Consortium for Children and Young Adults (0-45 Years of Age) with Newly Diagnosed Acute Lymphoblastic Leukaemia (ALL).<br><a href="https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&amp;EUCT=2022-501050-11-01">https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&amp;EUCT=2022-501050-11-01</a>                                                                                                                  | Population           |
| 99                                               | 2023-510433-29-00       | Fondazione Gimema Franco Mandelli Onlus. 2025 Jan 10. CTIS: Phase III study to assess the impact of gemtuzumab ozogamicin, in combination with standard chemotherapy, on the levels of minimal residual disease, in adult patients, aged 18-60 years, with previously untreated, de novo, favorable-intermediate-risk acute myeloid leukemia. AML1819.<br><a href="https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&amp;EUCT=2023-510433-29-00">https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&amp;EUCT=2023-510433-29-00</a> | Population           |
| 100                                              | 2024-516112-21-00       | The University of Birmingham. 2024 Dez 2. CTIS: Myechild 01: International Randomised Phase III Clinical Trial in Children with Acute Myeloid Leukaemia - Incorporating an Embedded Dose Finding Study for Gemtuzumab Ozogamicin in Combination with Induction Chemotherapy.<br><a href="https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&amp;EUCT=2024-516112-21-00">https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&amp;EUCT=2024-516112-21-00</a>                                                                           | Population           |



| Nr. | Studienbezeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Ausschlussgrund |
|-----|--------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| 101 | 2024-515267-59-00  | Technische Univ. 2026 Jan 26. CTIS: Venetoclax plus azacitidine versus standard intensive chemotherapy for patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia (AML) and NPM1 mutations eligible for intensive treatment (VINCENT).<br><a href="https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&amp;EUCT=2024-515267-59-00">https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&amp;EUCT=2024-515267-59-00</a>                     | Population      |
| 102 | 2024-514014-13-00  | Technische Univ. 2025 Dez 15. CTIS: MidOStaurin + Gemtuzumab OzogAmlcin Combination in First-line Standard Therapy for Acute Myeloid Leukemia (MOSAIC).<br><a href="https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&amp;EUCT=2024-514014-13-00">https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&amp;EUCT=2024-514014-13-00</a>                                                                                                  | Population      |
| 103 | 2024-516116-19-00  | The University of Birmingham. 2026 Apr 9. CTIS: VICTOR: Venetoclax or Intensive Chemotherapy for Treatment Of Favourable Risk Acute Myeloid Leukaemia: a molecularly guided phase 2 study.<br><a href="https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&amp;EUCT=2024-516116-19-00">https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&amp;EUCT=2024-516116-19-00</a>                                                               | Population      |
| 104 | 2024-512503-39-00  | Medizinische HH. 2026 Mrz 9. CTIS: MRD registry and multicenter, randomized controlled pragmatic trial of standard intensity versus reduced intensity consolidation treatment in MRD-negative patients with AML or CLL (RESOLVE trial). <a href="https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&amp;EUCT=2024-512503-39-00">https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&amp;EUCT=2024-512503-39-00</a>                     | Population      |
| 105 | 2024-514517-35-00  | Istituto Romagnolo per lo Studio dei Tumori Dino Amadori IRST. 2025 Dez 18. CTIS: IMPACT-AML: A Randomized Pragmatic Clinical Trial for Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia.<br><a href="https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&amp;EUCT=2024-514517-35-00">https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&amp;EUCT=2024-514517-35-00</a>                                                                   | Population      |
| 106 | 2023-504176-25-00  | Centre AL. 2025 Mai 16. CTIS: AGORA-1 /ALFA 2100 study: A Phase 2 Study of Gemtuzumab Ozogamicin (GO)-Gilteritinib Combination in Adults with FLT3-ITD and/or FLT3-TKD relapse/refractory (R/R) AML.<br><a href="https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&amp;EUCT=2023-504176-25-00">https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&amp;EUCT=2023-504176-25-00</a>                                                     | Population      |
| 107 | 2022-500783-35-00  | gGmbH GPOH. 2025 Sep 25. CTIS: International multicenter, open-label clinical trial for the treatment of acute myeloid leukemia in children and adolescents.<br><a href="https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&amp;EUCT=2022-500783-35-00">https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&amp;EUCT=2022-500783-35-00</a>                                                                                             | Population      |
| 108 | 2023-509392-17-00  | Charite Univ. 2026 Apr 13. CTIS: International Study for Treatment of Childhood Relapsed Precursor B-Cell ALL 2020 - A Randomized Phase III Study Conducted by the Resistant Disease Committee of the International BFM Study Group - IntReALL BCP 2020.<br><a href="https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&amp;EUCT=2023-509392-17-00">https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&amp;EUCT=2023-509392-17-00</a> | Studientyp      |
| 109 | 2023-503394-37-00  | Medical University Of Lodz. 2025 Okt 15. CTIS: MAGIC AML - Multiarm, Multicenter, RAndomized, Molecularly-GuIded Controlled Trial of Personalized Treatment Strategy - of Acute Myeloid Leukemia.<br><a href="https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&amp;EUCT=2023-503394-37-00">https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&amp;EUCT=2023-503394-37-00</a>                                                        | Population      |

| Nr.                                                          | Studien-<br>bezeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Ausschluss-<br>grund |
|--------------------------------------------------------------|-------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|
| <i>International Clinical Trials Registry Platform (WHO)</i> |                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                      |
| 110                                                          | NCT07476729             | Charite University BG. 2026 Mrz 23. WHO ICTRP: International Study for Treatment of Childhood Relapsed Precursor B-Cell ALL 2020 (IntReALL BCP 2020).<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT07476729">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT07476729</a>                                                                                                                                                                                                   | Studientyp           |
| 111                                                          | NCT07443488             | Institute of Hematology;Blood Diseases Hospital C. 2026 Mrz 9. WHO ICTRP: Efficacy and Safety of Olverembatinib Plus Inotuzumab Ozogamicin as First-Line Consolidation Therapy Followed by HSCT in Ph+ ALL.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT07443488">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT07443488</a>                                                                                                                                             | Population           |
| 112                                                          | NCT07313852             | Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2026 Feb 16. WHO ICTRP: A Study of Inotuzumab and Blinatumomab in People With Newly Diagnosed B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT07313852">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT07313852</a>                                                                                                                                                                              | Population           |
| 113                                                          | NCT07238907             | Ruijin H. 2025 Dez 1. WHO ICTRP: A Multi-center Retrospective Study of INO Treating B-ALL.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT07238907">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT07238907</a>                                                                                                                                                                                                                                                              | Studientyp           |
| 114                                                          | CTIS2023-509392-17-00   | Charite Univ. 2026 Jan 5. WHO ICTRP: IntReALL BCP 2020 International Study for Treatment of Childhood Relapsed Precursor B-cell ALL 2020.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTIS2023-509392-17-00">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTIS2023-509392-17-00</a>                                                                                                                                                                                           | Studientyp           |
| 115                                                          | ChiCTR2500105597        | The Affiliated Tai'an City Central Hospital of Qingdao University. 2025 Jul 14. WHO ICTRP: Efficacy and safety study of Inotuzumab ozogamicin in combine with reduced doses of chemotherapy as therapy for newly diagnosed adult Philadelphia- chromosome negative acute lymphoblastic leukaemia: an open-label,single-arm,multicentre study.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2500105597">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2500105597</a> | Population           |
| 116                                                          | ChiCTR2500104832        | The Affiliated Tai'an City Central Hospital of Qingdao University. 2025 Jun 30. WHO ICTRP: A single-arm, multicenter study of Inotuzumab ozogamicin,dasatinib in combination with VP regimen as therapy for newly diagnosed adult Philadelphia-chromosome positive acute lymphoblastic leukaemia.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2500104832">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2500104832</a>                                             | Population           |
| 117                                                          | NCT06985485             | The First Affiliated Hospital of Soochow University. 2026 Mrz 30. WHO ICTRP: Full-Course Immunotherapy Consolidation for Unfit or Fit B-ALL Who Decline Chemotherapy.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06985485">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06985485</a>                                                                                                                                                                                   | Population           |
| 118                                                          | CTRI/2025/03/082015     | Dr HJ. 2025 Okt 13. WHO ICTRP: A study to assess the benefit of targeted therapy during initial treatment and response-based consolidation in adolescents and young adults patients with acute lymphoblastic leukemia.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2025/03/082015">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2025/03/082015</a>                                                                                                                  | Population           |

| Nr. | Studien-<br>bezeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Ausschluss-<br>grund |
|-----|-------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|
| 119 | NCT06861348             | First Affiliated Hospital of Zhejiang University. 2025 Mrz 17. WHO ICTRP: Effectiveness and Safety of InO±DLI for Relapsed B-ALL/LBL After Allo-HSCT ZJU-HSCT-INO.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06861348">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06861348</a>                                                                                                                                                | Ergebnisse           |
| 120 | NCT06863259             | Children's Hospital Medical Center C. 2026 Mrz 2. WHO ICTRP: Study of Inotuzumab Ozogamicin, Venetoclax, and Dexamethasone for Relapsed B-cell ALL.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06863259">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06863259</a>                                                                                                                                                               | Intervention         |
| 121 | KCT0010009              | The Catholic University of Korea SSMH. 2024 Dez 9. WHO ICTRP: Real world outcome research of the patients with acute lymphoblastic leukemia treated with Inotuzumab ozogamicin.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=KCT0010009">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=KCT0010009</a>                                                                                                                                     | Population           |
| 122 | JPRN-jRCTs041240091     | Yamamoto S. 2025 Jul 18. WHO ICTRP: Phase II study of the combination of Ino with mini-hyper CVD as induction therapy in childhood and AYA patients with high-risk relapsed ALL.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs041240091">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs041240091</a>                                                                                                                  | Intervention         |
| 123 | KCT0009690              | The Catholic University of Korea SSMH. 2024 Aug 19. WHO ICTRP: Effect of dose-reduced inotuzumab ozogamicin as a bridging therapy prior to anti-CD19 chimeric antigen receptor T-cell therapy in adolescent and adult patients with relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia: Prospective phase 2 study.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=KCT0009690">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=KCT0009690</a> | Population           |
| 124 | NCT06554626             | First Affiliated Hospital of Zhejiang University. 2024 Aug 26. WHO ICTRP: Blinatumomab Plus Venetoclax Sequenced With Inotuzumab Ozogamicin in Treating B-ALL.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06554626">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06554626</a>                                                                                                                                                    | Population           |
| 125 | NCT06533748             | St.Jude Children's Research Hospital. 2026 Mrz 2. WHO ICTRP: Therapy for Newly Diagnosed Patients With B-Cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia and Lymphoma.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06533748">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06533748</a>                                                                                                                                                | Population           |
| 126 | NCT06476665             | Pfizer. 2025 Sep 8. WHO ICTRP: A Study to Learn About the Safety of BESPONSA Injection in Pediatric Patients With Acute Lymphocytic Leukemia.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06476665">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06476665</a>                                                                                                                                                                     | Intervention         |
| 127 | NCT06427330             | Institute of Hematology;Blood Diseases Hospital C. 2024 Aug 5. WHO ICTRP: Phase II Study of Post-Transplant Low-Dose Inotuzumab Ozogamicin to Prevent Relapse of Acute Lymphoblastic Leukemia.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06427330">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06427330</a>                                                                                                                    | Population           |

| Nr. | Studien-<br>bezeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Ausschluss-<br>grund |
|-----|-------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|
| 128 | NCT06387121             | Institute of Hematology;Blood Diseases Hospital C. 2026 Jan 5. WHO ICTRP: Efficacy and Safety of Low-dose Chemotherapy Plus Immuno-targeted Drugs in Newly Diagnosed Adult Ph- B-ALL.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06387121">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06387121</a>                                                                                                                                                                       | Population           |
| 129 | ChiCTR2400081248        | Tianjin First CH. 2024 Mrz 4. WHO ICTRP: Clinical study of Inotuzumab Ozogamicin in the therapy of relapsed/refractory B-cell lymphoma.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2400081248">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2400081248</a>                                                                                                                                                                                                           | Population           |
| 130 | NCT06287229             | Anderson Cancer Center. 2026 Mrz 2. WHO ICTRP: Phase Ib/II Study Assessing the Clinical Activity and Safety of Brexucabtagene Autoleucel as a Consolidation in Patients With Relapsed/Refractory (R/R) and Newly Diagnosed B-cell Acute Lymphocytic Leukemia (ALL) Post Cytoreduction With Mini-HCVD-inotuzumab-blinatumomab/HCVAD-inotuzumab-blinatumomab.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06287229">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06287229</a> | Population           |
| 131 | NCT06087419             | Institute of Hematology;Blood Diseases Hospital C. 2023 Nov 13. WHO ICTRP: A Prospective Clinical Study of Bridging alloHSCT After Treatment With Obinutuzumab in Combination With Chidamide and Venetoclax in RR Ph-ALL and B-cell Lymphoma Patients.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06087419">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06087419</a>                                                                                                      | Population           |
| 132 | NCT06025682             | Gruppo Italiano Malattie EMatologiche dell'Adulto. 2024 Apr 22. WHO ICTRP: Retrospective Observational Study on Infective Complications and Outcome of Patients With ALL Treated With INO.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06025682">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06025682</a>                                                                                                                                                                  | Population           |
| 133 | NCT05940961             | Sheng-Li Xue MD. 2025 Dez 1. WHO ICTRP: Inotuzumab Ozogamicin in the Treatment of MRD+ After HSCT of ALL.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05940961">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05940961</a>                                                                                                                                                                                                                                                   | Population           |
| 134 | NCT05923112             | Pfizer. 2025 Feb 24. WHO ICTRP: BESPONSA Injection 1 mg Special Investigation.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05923112">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05923112</a>                                                                                                                                                                                                                                                                              | Intervention         |
| 135 | NCT05748171             | Pfizer. 2026 Mrz 30. WHO ICTRP: A Study to Learn More About the Study Medicine Called Inotuzumab Ozogamicin (InO) in Children (1 to <18 Years) With First Relapse ALL.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05748171">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05748171</a>                                                                                                                                                                                      | Publikations-typ     |
| 136 | NCT05687032             | Pfizer. 2025 Dez 8. WHO ICTRP: A Study of Inotuzumab Ozogamicin in Chinese Patients With Relapsed or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05687032">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05687032</a>                                                                                                                                                                                                               | Population           |

| Nr. | Studien-<br>bezeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Ausschluss-<br>grund |
|-----|-------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|
| 137 | NCT05645718             | Anderson Cancer Center. 2025 Okt 13. WHO ICTRP: Study of Pedi-cRIB: Mini-Hyper-CVD With Condensed Rituximab, Inotuzumab Ozogamicin and Blinatumomab (cRIB) for Relapsed Therapy for Pediatric With B-Cell Lineage Acute Lymphocytic Leukemia.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05645718">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05645718</a>                                             | Intervention         |
| 138 | NL-OMON53624            | Pfizer. 2024 Sep 16. WHO ICTRP: A prospective, randomized, open-label phase 2 study to evaluate the superiority of Inotuzumab ozogamicin monotherapy versus ALLR3 for induction treatment of childhood high risk first relapse B-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON53624">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON53624</a>          | Studientyp           |
| 139 | NCT05603156             | Institute of Hematology;Blood DH. 2022 Nov 7. WHO ICTRP: A Study of Olverembatinib Combined With Inotuzumab Ozogamicin in the Treatment ph+ ALL With MRD Persistent Positive.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05603156">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05603156</a>                                                                                                             | Population           |
| 140 | NCT05597085             | Pfizer. 2023 Aug 21. WHO ICTRP: A Study of Patients Who Received Inotuzumab Ozogamicin for B-cell ALL (Acute Lymphoblastic Leukemia) That Occurred Again After the Last Treatment.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05597085">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05597085</a>                                                                                                        | Population           |
| 141 | EUCTR2022-000186-40-DE  | Pfizer Inc. 2024 Sep 2. WHO ICTRP: A study with InO vs. ALLR3 in treating childhood leukemia.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2022-000186-40-DE">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2022-000186-40-DE</a>                                                                                                                                                                       | Studientyp           |
| 142 | ChiCTR2200061432        | Blood Diseases Hospital IoHCAoMS. 2023 Apr 3. WHO ICTRP: Prospective, single-arm clinical study of bridging allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with relapsed and refractory Ph+ALL treated with Inotuzumab Ozogamicin combined with olverembatinib.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2200061432">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2200061432</a> | Intervention         |
| 143 | NCT05456698             | Institute of Hematology;Blood Diseases Hospital C. 2026 Jan 5. WHO ICTRP: Efficacy and Safety of Inotuzumab Ozogamicin in Treating Adult Patients With Ph Negative ALL With Minimal Residual Disease Positive After Induction Chemotherapy.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05456698">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05456698</a>                                               | Population           |
| 144 | NCT05303792             | Alliance for Clinical Trials in Oncology. 2026 Apr 14. WHO ICTRP: Testing the Combination of Inotuzumab Ozogamicin and Lower Dose Chemotherapy Compared to Usual Chemotherapy for Adults With B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia or B-Cell Lymphoblastic Lymphoma.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05303792">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05303792</a>                       | Population           |
| 145 | NCT05016947             | Dana-Farber Cancer Institute. 2026 Feb 9. WHO ICTRP: Venetoclax Plus Inotuzumab for B-ALL.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05016947">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05016947</a>                                                                                                                                                                                                | Population           |

| Nr. | Studienbezeichnung     | Referenz der ausgeschlossenen Studien                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Ausschlussgrund |
|-----|------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| 146 | NCT04747912            | University of Chicago. 2026 Apr 14. WHO ICTRP: Study of Chemotherapy-Free Induction Regimen for Ph+ Acute Lymphoblastic Leukemia With Inotuzumab Ozogamicin (InO).<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04747912">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04747912</a>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Population      |
| 147 | EUCTR2018-003006-32-IT | FONDAZIONE GIMEMA (GRUPPO ITALIANO MALATTIE EMATOLOGICHE DELL' ADULTO) FRANCO MANDELLI ONLUS. 2025 Feb 3. WHO ICTRP: Trial aimed at examine the functionality and effectiveness of the drug ,IO' in adult patients with a rare form of cancer that affect the cells from which the white blood cells (cells present in the blood) originate before being subjected to a medical procedure used in hematology known as transplantation, which leads to the replacement of the cells from which the blood originates.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003006-32-IT">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003006-32-IT</a> | Population      |
| 148 | NCT04456959            | Pfizer. 2022 Okt 3. WHO ICTRP: InO - A Retrospective Study of UK Patients With Leukaemia.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04456959">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04456959</a>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Population      |
| 149 | NCT04307134            | Pfizer. 2026 Jan 5. WHO ICTRP: Besponsa Post Marketing Surveillance Study.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04307134">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04307134</a>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Population      |
| 150 | NL-OMON55098           | Karolinska University Hospital. 2025 Aug 18. WHO ICTRP: ALLTogether1 - A Treatment study protocol of the ALLTogether Consortium for children and young adults (0-45 years of age) with newly diagnosed acute lymphoblastic leukaemia (ALL).<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON55098">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON55098</a>                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Population      |
| 151 | EUCTR2018-001795-38-GB | Karolinska University Hospital. 2020 Nov 16. WHO ICTRP: A study protocol for children and young adults 1-45 years of age with newly diagnosed acute lymphoblastic leukaemia (ALL).<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001795-38-GB">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001795-38-GB</a>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Population      |
| 152 | EUCTR2018-001795-38-FI | Karolinska University Hospital. 2024 Okt 21. WHO ICTRP: A study protocol for children and young adults 0-45 years of age with newly diagnosed acute lymphoblastic leukaemia (ALL).<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001795-38-FI">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001795-38-FI</a>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Population      |
| 153 | CTRI/2019/11/021963    | Pfizer Inc. 2021 Nov 24. WHO ICTRP: A Study Of Two Inotuzumab Ozogamicin Doses in Relapsed/ Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia Transplant Eligible Patients.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2019/11/021963">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2019/11/021963</a>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Population      |

| Nr. | Studien-<br>bezeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Ausschluss-<br>grund |
|-----|-------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|
| 154 | EUCTR2018-001795-38-DE  | Karolinska University Hospital. 2024 Okt 21. WHO ICTRP: A study protocol for children and young adults 0-45 years of age with newly diagnosed acute lymphoblastic leukaemia (ALL).<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001795-38-DE">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001795-38-DE</a>                                     | Population           |
| 155 | NL-OMON29610            | Prinses Maxima Centrum voor kinderoncologie. 2024 Feb 28. WHO ICTRP: A retrospective study on compassionate use of Inotuzumab.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON29610">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON29610</a>                                                                                                             | Studientyp           |
| 156 | NCT03991884             | University of Washington. 2023 Jul 18. WHO ICTRP: Inotuzumab Ozogamicin and Chemotherapy in Treating Patients With Recurrent or Refractory B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03991884">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03991884</a>                                                              | Population           |
| 157 | NCT03962465             | University of Virginia. 2023 Aug 28. WHO ICTRP: Phase I Study of Inotuzumab With Augmented BFM Re-Induction for Patients With Relapsed/Refractory B-cell ALL.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03962465">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03962465</a>                                                                                | Intervention         |
| 158 | NCT03959085             | Children's Oncology Group. 2026 Apr 14. WHO ICTRP: Inotuzumab Ozogamicin and Post-Induction Chemotherapy in Treating Patients With High-Risk B-ALL, Mixed Phenotype Acute Leukemia, and B-LLy.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03959085">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03959085</a>                                               | Population           |
| 159 | NCT03913559             | St.Jude Children's Research Hospital. 2026 Mrz 2. WHO ICTRP: Inotuzumab Ozogamicin for Children With MRD Positive CD22+ Lymphoblastic Leukemia.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03913559">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03913559</a>                                                                                              | Population           |
| 160 | NCT03856216             | Anderson Cancer Center. 2025 Okt 27. WHO ICTRP: Inotuzumab Ozogamicin and Chemotherapy in Treating Patients With Leukemia or Lymphoma Undergoing Stem Cell Transplantation.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03856216">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03856216</a>                                                                  | Population           |
| 161 | NCT03851081             | Roswell Park Cancer Institute. 2021 Nov 8. WHO ICTRP: Inotuzumab Ozogamicin and Vincristine Sulfate Liposome in Treating Patients With Relapsed or Refractory CD22+ B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03851081">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03851081</a>                                     | Population           |
| 162 | NCT03739814             | National Cancer Institute 2026 Apr 14. WHO ICTRP: Inotuzumab Ozogamicin and Blinatumomab With or Without Ponatinib in Treating Patients With Newly Diagnosed, Recurrent, or Refractory CD22-Positive B-Lineage Acute Lymphoblastic Leukemia.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03739814">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03739814</a> | Population           |

| Nr. | Studien-<br>bezeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Ausschluss-<br>grund |
|-----|-------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|
| 163 | NCT03677596             | Pfizer. 2023 Aug 7. WHO ICTRP: A Study Of Two Inotuzumab Ozogamicin Doses in Relapsed/ Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia Transplant Eligible Patients. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03677596">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03677596</a>                                                                                                                                                                                | Population           |
| 164 | NCT03610438             | Gruppo Italiano Malattie EMatologiche dell'Adulto. 2022 Jan 10. WHO ICTRP: Feasibility and Effectiveness of Inotuzumab Ozogamicin in B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03610438">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03610438</a>                                                                                                                                                                   | Population           |
| 165 | NCT03628053             | Novartis P. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Tisagenlecleucel vs Blinatumomab or Inotuzumab for Patients With Relapsed/Refractory B-cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03628053">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03628053</a>                                                                                                                                                                     | Population           |
| 166 | NCT03564678             | Anderson Cancer Center. 2025 Sep 8. WHO ICTRP: Levocarnitine and Vitamin B Complex in Treating PEG-Asparaginase or Inotuzumab Ozogamicin-Induced Hyperbilirubinemia in Patients With Acute Lymphoblastic Leukemia. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03564678">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03564678</a>                                                                                                                          | Population           |
| 167 | NCT03488225             | Anderson Cancer Center. 2024 Feb 19. WHO ICTRP: Combination Chemotherapy and Inotuzumab Ozogamicin in Treating Patients With B Acute Lymphoblastic Leukemia. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03488225">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03488225</a>                                                                                                                                                                                | Population           |
| 168 | NCT03460522             | Nicola G. 2022 Nov 14. WHO ICTRP: Inotuzumab Ozogamicin and Conventional Chemotherapy In Patients Aged 56 Years and Older With ALL. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03460522">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03460522</a>                                                                                                                                                                                                         | Population           |
| 169 | NCT03441061             | Anderson Cancer Center. 2026 Mrz 2. WHO ICTRP: Inotuzumab Ozogamicin in Treating Patients With B-cell Acute Lymphocytic Leukemia With Positive Minimal Residual Disease. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03441061">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03441061</a>                                                                                                                                                                    | Population           |
| 170 | EUCTR2016-004942-27-FR  | Centre Hd. 2025 Apr 7. WHO ICTRP: Study of Inotuzumab Ozogamicin (INO) Combined to Chemotherapy in Older Patients with Philadelphia Chromosome-negative CD22+ B-cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004942-27-FR">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004942-27-FR</a>                                                                                                          | Population           |
| 171 | EUCTR2016-004836-39-DE  | Goethe Univ. 2025 Mrz 31. WHO ICTRP: An open label phase II study to evaluate the efficacy and safety of Inotuzumab Ozogamicin for Induction Therapy followed by a conventional chemotherapy based consolidation and maintenance therapy In patients aged 56 years and older with Acute Lymphoblastic leukemia (ALL). <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004836-39-DE">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004836-39-DE</a> | Population           |



| Nr. | Studien-<br>bezeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Ausschluss-<br>grund |
|-----|-------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|
| 172 | NCT03150693             | Alliance for Clinical Trials in Oncology. 2026 Apr 14. WHO ICTRP: Inotuzumab Ozogamicin and Frontline Chemotherapy in Treating Young Adults With Newly Diagnosed B Acute Lymphoblastic Leukemia.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03150693">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03150693</a>           | Population           |
| 173 | NCT03127605             | Pfizer. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Inotuzumab Ozogamicin - PF-05208773.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03127605">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03127605</a>                                                                                                                                       | Studientyp           |
| 174 | NCT03104491             | Leland M. 2025 Sep 8. WHO ICTRP: Inotuzumab Ozogamicin Post-Transplant For Acute Lymphocytic Leukemia.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03104491">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03104491</a>                                                                                                     | Intervention         |
| 175 | NCT03094611             | Anderson Cancer Center. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Inotuzumab Ozogamicin in Treating Patients With Relapsed or Refractory CD22 Positive Acute Lymphoblastic Leukemia.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03094611">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03094611</a>                                         | Population           |
| 176 | NCT02981628             | Children's Oncology Group. 2026 Mrz 2. WHO ICTRP: Inotuzumab Ozogamicin in Treating Younger Patients With B-Lymphoblastic Lymphoma or Relapsed or Refractory CD22 Positive B Acute Lymphoblastic Leukemia.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02981628">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02981628</a> | Publikations-typ     |
| 177 | NCT02877303             | Anderson Cancer Center. 2025 Nov 17. WHO ICTRP: Blinatumomab, Inotuzumab Ozogamicin, and Combination Chemotherapy as Frontline Therapy in Treating Patients With B Acute Lymphoblastic Leukemia.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02877303">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02877303</a>           | Population           |
| 178 | NCT02311998             | Anderson Cancer Center. 2023 Jul 25. WHO ICTRP: Phase I/II Study of Bosutinib in Combination With Inotuzumab Ozogamicin in CD22-positive PC Positive ALL and CML.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02311998">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02311998</a>                                          | Population           |
| 179 | NCT01925131             | SWOG Cancer RN. 2023 Mai 15. WHO ICTRP: S1312, Inotuzumab Ozogamicin and Combination Chemotherapy in Treating Patients With Relapsed or Refractory Acute Leukemia.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01925131">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01925131</a>                                         | Population           |
| 180 | NCT01664910             | Anderson Cancer Center. 2023 Aug 2. WHO ICTRP: CMC-544 and Allogeneic Transplantation for CD22 Positive-Lymphoid Malignancies.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01664910">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01664910</a>                                                                             | Population           |
| 181 | NCT01679119             | University College L. 2026 Mrz 30. WHO ICTRP: Treatment of Patients With Diffuse Large B Cell Lymphoma Who Are Not Suitable for Anthracycline Containing Chemotherapy.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01679119">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01679119</a>                                     | Population           |

| Nr. | Studien-<br>bezeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Ausschluss-<br>grund |
|-----|-------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|
| 182 | NCT01564784             | Pfizer. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: A Study Of Inotuzumab Ozogamicin Versus Investigator's Choice Of Chemotherapy In Patients With Relapsed Or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01564784">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01564784</a>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Population           |
| 183 | NCT01562990             | The Lymphoma Academic Research Org. 2016 Mai 30. WHO ICTRP: Phase Ib/II Study of the Efficacy and Safety of the R-CMC544/R-GEMOX Combination in Diffuse Large B-cell Lymphoma at First or Second Relapse.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01562990">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01562990</a>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Population           |
| 184 | NCT01535989             | Cristiana S. 2016 Jun 20. WHO ICTRP: Study of Inotuzumab Ozogamicin + Tamsirolimus in Patients With Relapsed or Refractory CD22+ B-cell NHLymphoma.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01535989">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01535989</a>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Population           |
| 185 | CTRI/2011/10/002084     | Pfizer Limited. 2021 Nov 24. WHO ICTRP: A clinical trial to evaluate if a new combination of anticancer drugs (called inotuzumab ozogamicin and rituximab) can increase the life-span of patients with a particular type of cancer (relapsed/refractory aggressive Non-Hodgkin lymphoma) compared to other anticancer drug combinations.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2011/10/002084">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2011/10/002084</a>                                                                                                                                                                                                                  | Population           |
| 186 | NCT01371630             | Anderson Cancer Center. 2026 Jan 5. WHO ICTRP: Inotuzumab Ozogamicin and Combination Chemotherapy in Treating Patients With Acute Lymphoblastic Leukemia.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01371630">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01371630</a>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Population           |
| 187 | NCT01363297             | Pfizer. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: Study Evaluating Inotuzumab Ozogamicin In Acute Lymphocytic Leukemia.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01363297">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01363297</a>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Population           |
| 188 | JPRN-jRCT2080221331     | Pfizer Japan Inc. 2025 Jul 18. WHO ICTRP: A Study Of Inotuzumab Ozogamicin Plus Rituximab For Relapsed/Refractory Aggressive Non-Hodgkin Lymphoma Patients Who Are Not Candidates For Intensive High-Dose Chemotherapy.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2080221331">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2080221331</a>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Population           |
| 189 | EUCTR2010-020147-12-CZ  | Pfizer Inc. 2015 Aug 31. WHO ICTRP: A study in patients with Non-Hodgkin Lymphoma (NHL) to evaluate safety and effectiveness of a new drug combination compared to 2 other drug combinations that have already been studied in clinical trials. This study will include patients who have already received therapy for their NHL (but it returned or was not completely cured), and now intense chemotherapy is not the best treatment option due to reasons like health or age. The types of NHL include Diffuse Large B-Cell Lymphoma and others.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-020147-12-CZ">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-020147-12-CZ</a> | Population           |

| Nr. | Studienbezeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Ausschlussgrund |
|-----|--------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| 190 | NCT01232556        | Pfizer. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: A Study Of Inotuzumab Ozogamicin Plus Rituximab For Relapsed/Refractory Aggressive Non-Hodgkin Lymphoma Patients Who Are Not Candidates For Intensive High-Dose Chemotherapy. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01232556">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01232556</a>                                                                                                            | Population      |
| 191 | NCT01134575        | Anderson Cancer Center. 2024 Feb 19. WHO ICTRP: CMC-544 in Relapsed Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL). <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01134575">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01134575</a>                                                                                                                                                                                                       | Publikationstyp |
| 192 | NCT01055496        | Pfizer. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Study Evaluating Chemotherapy in Combination With Inotuzumab Ozogamicin In Subjects With Non-Hodgkin's Lymphoma. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01055496">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01055496</a>                                                                                                                                                                         | Population      |
| 193 | NCT00868608        | Pfizer. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: Study Evaluating Inotuzumab Ozogamicin (CMC-544) In Indolent Non-Hodgkins Lymphoma. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00868608">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00868608</a>                                                                                                                                                                                                      | Population      |
| 194 | NCT00867087        | Pfizer. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: Study Evaluating Inotuzumab Ozogamicin (CMC-544) Plus Rituximab In Diffuse Large B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00867087">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00867087</a>                                                                                                                                                                          | Population      |
| 195 | NCT00724971        | Pfizer. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Study Evaluating The Safety And Tolerability Of Combination Therapy Inotuzumab Ozogamicin (CMC-544) And Rituximab. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00724971">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00724971</a>                                                                                                                                                                       | Population      |
| 196 | NCT00717925        | Wyeth in. 2015 Dez 21. WHO ICTRP: Study Evaluating Safety and Tolerability of Inotuzumab Ozogamicin (CMC-544) in Japanese Patients With B-cell Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL). <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00717925">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00717925</a>                                                                                                                                             | Population      |
| 197 | PER-040-08         | LABORATORIOS WYETH SA. 2023 Sep 4. WHO ICTRP: An Open-Label, Randomized, Phase 3 Study of Inotuzumab Ozogamicin (CMC-544) Administered in Combination With Rituximab Compared to a Defined Investigator's Choice Therapy in Subjects With Relapsed or Refractory, CD22-Positive, Follicular B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=PER-040-08">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=PER-040-08</a> | Population      |

| Nr.                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Studien-<br>bezeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Ausschluss-<br>grund |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|
| 198                                                                                                                                                                                                                                                                                                | EUCTR2007-000219-27-BE  | Wyeth Pharmaceuticals Inc.acting through its division. 2017 Aug 21. WHO ICTRP: An Open-Label, Randomized, Phase 3 Study of Inotuzumab Ozogamicin (CMC-544) Administered in Combination With Rituximab Compared to a Defined Investigator's Choice Therapy in Subjects With Relapsed or Refractory, CD22- Positive, Follicular B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-000219-27-BE">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-000219-27-BE</a> | Population           |
| 199                                                                                                                                                                                                                                                                                                | NCT00562965             | Pfizer. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Study Comparing Inotuzumab Ozogamicin In Combination With Rituximab Versus Defined Investigator's Choice In Follicular Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL).<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00562965">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00562965</a>                                                                                                                                                                                               | Population           |
| 200                                                                                                                                                                                                                                                                                                | NCT00299494             | Pfizer. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Study Evaluating Inotuzumab Ozogamicin [CMC-544] Administered In Combination With Rituximab In Subjects With Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL).<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00299494">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00299494</a>                                                                                                                                                                                                         | Population           |
| 201                                                                                                                                                                                                                                                                                                | NCT00073749             | Pfizer. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Study Evaluating CMC-544 In B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00073749">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00073749</a>                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Population           |
| Bedeutung des jeweils aufgelisteten Datums:<br><i>Clinical Trials.GOV: Last Update Posted</i><br><i>EU Clinical Trials Register: Start Date</i><br><i>Clinical Trials Information System (CTIS): Last updated</i><br><i>International Clinical Trials Registry Platform WHO: Last refreshed on</i> |                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                      |

**Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen**

*Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.2.3.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-86 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 4-86 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.*

*Sofern Informationen zur Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 beziehungsweise 4.3.2.1 genannten Studie im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.*

Tabelle 4-86 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ITCC-059

| Item <sup>a</sup>  | Charakteristikum                                                                 | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|--------------------|----------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Studienziel</b> |                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| 1                  | Titel, Zusammenfassung                                                           | <p><b>Titel:</b><br/>Phase-I/II-Studie zu Inotuzumab ozogamicin als Einzelwirkstoff und zusammen mit einer Chemotherapie bei pädiatrischen CD22-positiven rezidierten/refraktären Akuten Lymphatischen Leukämien – Studie ITCC-059</p> <p><b>Zusammenfassung:</b><br/>Inotuzumab ozogamicin ist ein Antikörper-Wirkstoff-Konjugat, das speziell für die Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit rezidivierter oder refraktärer CD22-positiver ALL zugelassen ist. In klinischen Studien hat es vielversprechende Ergebnisse gezeigt, insbesondere in Bezug auf die Wirksamkeit bei dieser schwer behandelbaren Erkrankung. Die vorliegende Studie ist als multizentrische, europäische, einarmige, multikohortale, offene Phase-1/2-Studie bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit r/r CD22-positiver ALL angelegt. Das primäre Ziel des Dosisescalationsteils in Phase 1 bestand darin, die RP2D von Inotuzumab ozogamicin zu bestimmen, welches entweder als Monotherapie (Stratum 1A) oder in Kombination mit einer Chemotherapie (Stratum 1B; modifiziertes UKALL-R3-Regime) intravenös verabreicht wurde. Im Phase-2-Teil der Studie wurden die Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit der ermittelten Inotuzumab ozogamicin-Dosis als Monotherapie eingehend untersucht, ergänzt durch eine Bewertung der pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Parameter in der pädiatrischen Patientengruppe.</p>                                                                    |
| 2                  | Wissenschaftlicher Hintergrund des Studiendesigns und Erläuterung der Rationalen | <p><b>Wissenschaftlicher Hintergrund und Rationale:</b><br/>Inotuzumab ozogamicin ist ein intravenös verabreichtes, antikörpergerichtetes Chemotherapeutikum, das aus einem humanisierten IgG4-Antikörper (G544) besteht, der kovalent an ein halbsynthetisches Derivat von Calicheamicin (CalichDMH) gebunden ist. Inotuzumab ozogamicin ist dabei gegen das CD22-Antigen gerichtet, welches bei der B-ALL, einschließlich auf der Oberfläche der leukämischen B-Zell-Blasten in der überwiegenden Mehrheit der Patientinnen und Patienten (&gt; 90 %) exprimiert ist. Es wird für die Behandlung von B-Zell-Malignomen wie NHL und ALL entwickelt und ist in Japan, Europa, der Schweiz und den Vereinigten Staaten für erwachsene Patientinnen und Patienten mit r/r CD22-positiver B-ALL zugelassen.</p> <p>ALL ist die häufigste bösartige Erkrankung im Kindesalter mit einer geschätzten Inzidenz von 4/100.000 Fällen pro Jahr. In den letzten 2 Jahrzehnten wurden erhebliche Fortschritte in der Behandlung der ALL im Kindesalter erzielt. Die aktuellen 5-Jahres-EFS-Raten liegen bei 80-90 % in der Erstbehandlung mit mehreren Medikamenten. Die Prognose für Kinder, die einen Rezidiv erleiden oder auf die Erstbehandlung nicht ansprechen (ca. 20 %), ist jedoch nach wie vor schlecht. Ein Rezidiv ist die Hauptursache für das Versagen der Behandlung und das Versterben dieser Patientinnen und Patienten. Nach einem ersten Rezidiv können nur etwa 40 % der Kinder erfolgreich kuriert</p> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum                                                                                                                                                                                              | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                   |                                                                                                                                                                                                               | <p>werden, entweder durch eine intensive Chemotherapie oder, in Hochrisikofällen, eines frühen ALL-Rezidivs oder eines späten Knochenmarkrezidivs mit persistierender MRD, mit einer anschließenden alloHSZT. Daher besteht ein dringender Bedarf an neuen Therapieansätzen, um die Chemotherapieresistenz zu überwinden und die Behandlungsergebnisse zu verbessern.</p> <p><b>Studiendesign</b></p> <p>Es handelte sich um eine multizentrische, europäische, einarmige, offene Phase-1-2-Studie an Kindern mit r/r CD22-positiver ALL. Das primäre Ziel des Phase-1-Dosis-Eskalationsteils der Studie die Identifizierung einer RP2D von Inotuzumab ozogamicin, das i. v. entweder als Monotherapie (Stratum 1A) oder in Kombination mit Chemotherapie (Stratum 1B) verabreicht wurde. Im Phase-2-Teil der Studie wurden die Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit der ausgewählten Inotuzumab ozogamicin-Dosis als Monotherapie sowie die pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Eigenschaften in dieser Patientenpopulation weiter untersucht.</p> <p>Die Studie umfasste darüber hinaus Stratum 2 für andere CD22-positive B-Zell-Malignome und Stratum 3 für VHR-Erstrückfälle einer CD22-positiven B-Vorläufer-ALL. Diese Kohorten waren nicht Bestandteil des EU PIP (EMA-001429-PIP01-13-M06) und sind daher in diesem Dossier nicht enthalten; Stratum 2 ist abgeschlossen, und die Rekrutierung für Stratum 3 wurde abgeschlossen.</p> <p>Für Stratum 4 erfolgt eine Bewertung von Sicherheit, Ansprechraten und MRD-Dynamik in einer offenen, einarmigen Studie ohne formale Hypothesentestung oder Fallzahlkalkulation; die Rekrutierung erfolgt fortlaufend. Ergänzend werden CD22-Expression, potenzielle Resistenzmechanismen und immunologische Parameter wie die Persistenz einer B-Zell-Aplasie untersucht.</p> |
| <b>Methoden</b>   |                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>3</b>          | Probanden/Studienteilnehmer<br>[z. B. Einschlusskriterien, Ausschlusskriterien, <i>sampling</i> Methode (Stichprobennahme, Studienorte), Rekrutierungsaufbau (Vorgehensweise), Studienorganisation (Setting)] | <p><b>Einschlusskriterien:</b></p> <p>Die Einschlusskriterien sind für beide Strata kohärent, mit Ausnahme der zugrunde liegenden Diagnose (Stratum 1: r/r CD22-positiver B-Vorläufer-ALL versus Stratum 2: andere CD22-positiver B-Zell-Malignome).</p> <p>Darüber hinaus sind die Einschlusskriterien für die Strata 1A und 1B und Phase-2-Kohorte kohärent, mit der Ausnahme, dass Patientinnen und Patienten mit Down-Syndrom nur in Phase 2 und Kohorte 3 (VHR-Kohorte) eingeschlossen werden.</p> <p><u>Kriterien für alle Strata (Alter)</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses müssen die Patientinnen und Patienten mindestens 1 Jahr und unter 18 Jahre alt sein.</li> </ol> <p><u>Zusätzliche Kriterien für Stratum 1A/1B (Alter)</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. In Dosisstufe 1 müssen zuerst 3 Patientinnen und Patienten mit B-Vorläufer-ALL im Alter von 6 bis unter 18 Jahren eingeschlossen werden.</li> </ol>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-------------------|------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                   |                  | <p>2. Anschließend müssen mindestens 2 weitere Patientinnen und Patienten im Alter von 1 bis unter 6 Jahren in der gleichen Dosisstufe eingeschlossen werden.</p> <p>3. Sobald diese Anforderung erfüllt ist, können Patientinnen und Patienten im Alter von 1 bis unter 18 Jahren in die nachfolgenden Dosisstufen aufgenommen werden.</p> <p>4. Patientinnen und Patienten im Alter von 6 bis unter 18 Jahren können weiterhin in Dosisstufe 1 eingeschlossen werden, bis insgesamt maximal 6 Patientinnen und Patienten aufgenommen wurden, falls noch keine 2 jüngeren Patientinnen und Patienten (1 bis unter 6 Jahre) eingeschlossen wurden.</p> <p><u>Kriterien für Stratum 1A, Phase 2 und Stratum 1B/1B-ASP (Diagnose)</u></p> <p>Die Patientinnen und Patienten müssen eine der folgenden Bedingungen erfüllen:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Erstes Rezidiv einer B-Vorläufer-ALL nach alloHSZT</li> <li>2. Zweites oder späteres Rezidiv oder refraktäre B-Vorläufer-ALL</li> <li>3. Refraktäre Erkrankung, definiert als neu diagnostizierte Patientinnen und Patienten, bei denen nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien keine Remission erreicht wurde, oder Patientinnen und Patienten mit einem refraktären Erstrezidiv, bei denen nach einer erneuten Induktionstherapie keine Remission erreicht wurde.</li> </ol> <p>Zusätzlich müssen die Patientinnen und Patienten folgende Bedingung erfüllen:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>4. Sie müssen einen Knochenmarkstatus von M2 oder M3 aufweisen, d. h. es müssen mindestens 5 % Blasten nach morphologischer Untersuchung vorhanden sein.</li> <li>5. Der maligne Klon muss positiv für das Oberflächenantigen CD22 sein (entweder im Knochenmark oder im peripheren Blut) bestätigt durch eine Laboranalyse.</li> <li>6. Die ersten 6 Patientinnen und Patienten in Stratum 1A müssen einen Knochenmarkstatus von M3 aufweisen, d. h. mindestens 25 % Blasten nach einer morphologischen Untersuchung.</li> </ol> <p><u>Kriterien für Stratum 2 (Diagnose)</u></p> <p>Die Patientinnen und Patienten müssen an einem zweiten oder späteren r/r CD22-positiven B-Zell-Malignom leiden. Dies schließt ein: DLBCL, PMBCL, Burkitt-Lymphom, Burkitt-Leukämie oder B-Zell-Vorläufer-Lymphom.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Ein Nachweis der Erkrankung muss bei Erstdiagnose oder Rezidiv vorliegen.</li> <li>2. Der Teilnehmende muss eine messbare Erkrankung haben, welche gemäß radiologischen Kriterien dokumentiert wird oder eine Knochenmarkserkrankung zu Zeitpunkt des Studienbeginns aufweisen.</li> </ol> |



| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|-------------------|------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                   |                  | <p>3. Die malignen Zellen müssen für das CD22-Oberflächenantigen positiv sein (entweder im Biopsiematerial, im Knochenmark oder im peripheren Blut) gemäß den institutionellen Standards, die vom örtlichen Immunphänotypisierungslabor festgelegt wurden.</p> <p><u>Kriterien für Stratum 3 (Diagnose)</u></p> <p>1. Erstes Knochenmark- oder kombiniertes Rezidiv einer CD22<sup>+</sup> VHR B-Vorläufer-ALL, definiert als jedes Rezidiv innerhalb von weniger als 18 Monaten nach der Erstdiagnose und/oder mit zytogenetischen Hochrisikomerkmale wie KTM2A/AF4, E2A/TCF3-PBX1 t(1;19), E2A/TCF3-HLF t(17;19), Hypodiploidie (weniger als 40 Chromosomen), TP53-Mutation und/oder -Deletion, mit Ausnahme von Patientinnen und Patienten, die in der ersten CR transplantiert wurden.</p> <p>Zusätzlich müssen folgende Kriterien erfüllt sein:</p> <p>2. Die Patientinnen und Patienten müssen einen Knochenmarkstatus von M2 oder M3 aufweisen, d. h. mindestens 5 % Blasten nach morphologischer Untersuchung.</p> <p>3. Der maligne Klon muss für das Oberflächenantigen CD22 positiv sein (entweder im Knochenmark oder im peripheren Blut) gemäß den institutionellen Standards, die vom örtlichen Immunphänotypisierungslabor festgelegt wurden.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Der Nachweis früherer Fusionsgen-Anomalien ist akzeptabel, da diese in der Regel während des Krankheitsverlaufs stabil sind.</li> <li>• Akzeptable Labortechniken für die Untersuchung der oben genannten zytogenetischen Hochrisikomerkmale sind CBA, FISH, PCR und/oder Next Generation Sequencing (der Akzeptanz erfolgt auf der Grundlage der lokalen Laborergebnisse).</li> </ul> <p><u>Kriterien für Stratum 4 (Diagnose)</u></p> <p>Die Patientinnen und Patienten müssen eine der folgenden Bedingungen erfüllen:</p> <p>1. Zweites oder späteres Rezidiv einer CD22-positiven VHR B-Vorläufer-ALL.</p> <p>2. Erstes Knochenmark- oder kombiniertes Rezidiv einer CD22-positiven VHR B-Vorläufer-ALL, definiert als Rezidiv innerhalb von weniger als 18 Monaten nach der Erstdiagnose und/oder mit zytogenetischen Hochrisikomerkmale wie KTM2A/AF4, E2A/TCF3-PBX1 t(1;19), E2A/TCF3-HLF t(17;19), Hypodiploidie, TP53-Mutation und/oder -Deletion.</p> <p>3. Jedes Rezidiv einer B-Vorläufer-ALL nach alloHSZT.</p> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|-------------------|------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                   |                  | <p>4. Refraktäre Erkrankung, definiert als neu diagnostizierte Patienten, die nach mindestens zwei vorangegangenen Regimen ohne Erreichen einer Remission ein Induktionsversagen aufweisen, oder Patienten mit refraktärem erstem Rezidiv nach einem vorangegangenen Re-Induktionsregime ohne Erreichen einer Remission.</p> <p>Zusätzlich müssen die Patientinnen und Patienten folgende Bedingungen erfüllen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>4. Sie müssen einen Knochenmarkstatus von M2 oder M3 aufweisen (<math>\geq 5\%</math> Blasten nach morphologischer Untersuchung).</li> <li>5. Der maligne Klon muss positiv für das Oberflächenantigen CD22 sein (entweder im Knochenmark oder im peripheren Blut) bestätigt durch eine Laboranalyse.</li> <li>• Der Nachweis früherer Fusionsgen-Anomalien ist akzeptabel, da diese in der Regel während des Krankheitsverlaufs stabil sind.</li> <li>• Akzeptable Labortechniken für die Untersuchung der oben genannten zytogenetischen Hochrisikomerkmale sind CBA, FISH, PCR und/oder Next Generation Sequencing.</li> </ul> <p><u>Leistungsniveau und Lebenserwartung</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>1. Bei Patientinnen und Patienten über 16 Jahren muss der Karnofsky-Index über 60 % und bei Patientinnen und Patienten unter 16 Jahren muss der Lansky-Index über 60 % liegen.</li> <li>2. Der Teilnehmende muss eine Lebenserwartung von mindestens 6 Wochen haben.</li> </ul> <p><u>Vorausgegangene Therapie</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Patientinnen und Patienten müssen sich vollständig von den akuten toxischen Wirkungen aller vorausgegangenen Chemo-, Immun- oder Strahlentherapien erholt haben. Dies ist definiert als das Abklingen aller nicht-hämatologischen Toxizitäten auf <math>\leq</math> Grad 2 gemäß CTCAE 4.03 vor Aufnahme in die Studie, mit Ausnahme von zulässigen Laboranomalien, wie in den Ein- und Ausschlusskriterien definiert.</li> <li>1. Chemotherapie:<br/>Seit dem Abschluss einer zytotoxischen Therapie müssen mindestens 7 Tage vergangen sein. Ausgenommen hiervon sind Hydroxyurea, 6-Mercaptopurin und Steroide, die bis zu 48 Stunden vor Beginn der Protokolltherapie verabreicht werden dürfen. Patientinnen und Patienten, die während einer Erhaltungskemotherapie einem Rezidiv erleiden, müssen keine Wartezeit einhalten, bevor sie in diese Studie aufgenommen werden können.</li> <li>2. Strahlentherapie:<br/>Seit einer vorangegangenen Strahlentherapie müssen mindestens 28 Tage vergangen sein.</li> </ul> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-------------------|------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                   |                  | <p>3. Hämatopoetische Stammzelltransplantation:<br/>Seit der vorangegangenen alloHSZT müssen mindestens 90 Tage vergangen sein. Der Teilnehmende darf keine Anzeichen einer aktiven GvHD aufweisen und darf keine GvHD-Prophylaxe oder -Behandlung erhalten.</p> <p>4. Hämatopoetische Wachstumsfaktoren:<br/>Zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses müssen mindestens 7 Tage seit Beendigung der Therapie mit GCSF oder anderen Wachstumsfaktoren vergangen sein. Bei Pegfilgrastim (Neulasta®) müssen mindestens 14 Tage vergangen sein.</p> <p>5. Immuntherapie:<br/>Nach Abschluss einer Immuntherapie, z. B. einer Behandlung mit CAR-T-Zelltherapie, müssen mindestens 42 Tage vergangen sein. Die Patientinnen und Patienten dürfen zuvor keine CD22-gerichtete Therapie wie Immunotoxine oder CAR-T-Zelltherapie erhalten haben.</p> <p>6. Monoklonale Antikörper:<br/>Seit der letzten Dosis eines monoklonalen Antikörpers müssen mindestens 3 Halbwertszeiten des Antikörpers verstrichen sein (z. B. Rituximab = 66 Tage, Epratuzumab = 69 Tage), mit Ausnahme von Blinatumomab. Die Patientinnen und Patienten dürfen seit mindestens 14 Tagen keine Blinatumomab-Infusion erhalten haben und alle medikamentenbedingten Toxizitäten müssen gemäß den Ein- und Ausschlusskriterien auf Grad 2 oder weniger abgeklungen sein.</p> <p>7. Arzneimittel in der Prüfphase:<br/>Seit der letzten Behandlung mit einem experimentellen Arzneimittel (ausgenommen monoklonale Antikörper) müssen mindestens 7 Tage oder 5 Halbwertszeiten des Arzneimittels (je nachdem, welcher Zeitraum länger ist) vergangen sein. Es dürfen keine Toxizitätsreste aus der Vorbehandlung vorhanden sein. Ein experimentelles Arzneimittel ist jedes Arzneimittel, das nicht von der FDA (für Einrichtungen in den USA), der EMA (für Einrichtungen in Europa), Health Canada (für Einrichtungen in Kanada) oder der Therapeutic Goods Administration (für Einrichtungen in Australien) zugelassen und für den Verkauf freigegeben wurde.</p> <p>8. Frühere Exposition mit Calicheamicin:<br/>Der Teilnehmende darf zuvor keine Behandlung mit einem Calicheamicin-konjugierten Antikörper (wie Gemtuzumab ozogamicin) erhalten haben.</p> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-------------------|------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                   |                  | <p><u>Nieren- und Leberfunktion</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Das Serumkreatinin des Patienten, der Patientin muss <math>\leq 1,5</math>-fache der altersentsprechenden ULN der jeweiligen Institution betragen. Liegt das Serumkreatinin über dem 1,5-fachen der institutionellen ULN, muss der Teilnehmende eine geschätzte GFR von <math>\geq 70</math> ml/min/1,73 m<sup>2</sup> aufweisen, basierend auf den Serumkreatinin- und/oder Cystatin-C-Werten (z. B. nach der Bedside-Schwartz-Formel).</li> <li>2. Die AST- und ALT-Werte des Patienten oder der Patientin müssen <math>\leq 2,5</math>-fache der institutionellen ULN betragen.</li> <li>3. Der Gesamtbilirubinwert des Patienten oder der Patientin muss <math>\leq 1,5</math> x der institutionellen ULN sein, es sei denn, der Patient oder die Patientin hat ein dokumentiertes Gilbert-Syndrom. In diesem Fall müssen die AST- und ALT-Werte <math>\leq 2,5</math> x der ULN betragen.</li> </ol> <p><u>Herzfunktion</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Der Teilnehmende muss eine Verkürzungsfraction von <math>\geq 30</math> % im Echokardiogramm oder eine Ejektionsfraction von <math>&gt; 50</math> % im MUGA-Scan aufweisen.</li> </ol> <p><u>Fortpflanzungsfunktion</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Patientinnen im gebärfähigen Alter müssen vor der Aufnahme in die Studie einen negativen Urin- oder Serumschwangerschaftstest vorlegen.</li> <li>2. Patientinnen mit Säuglingen müssen zustimmen, während der Studie nicht zu stillen.</li> <li>3. Männliche und weibliche Patientinnen und Patienten im gebärfähigen Alter müssen sich verpflichten, während der Studie eine hochwirksame, vom Prüfarzt genehmigte Verhütungsmethode anzuwenden, die den Empfehlungen der CTFG entspricht. Diese muss bei Frauen mindestens 8 Monate und bei Männern mindestens 5 Monate nach der letzten Inotuzumab ozogamicin-Dosis angewendet werden.</li> <li>4. Zu den hochwirksamen Methoden der Empfängnisverhütung gehören (aber nicht ausschließlich) <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Kombinierte hormonale Kontrazeption (mit Östrogenen und Gestagenen) in Verbindung mit einer Ovulationshemmung</li> </ul> </li> <li>5. Hormonelle Verhütung nur mit Gestagenen in Kombination mit einer Ovulationshemmung</li> <li>6. Intrauterinpeessar (IUP)</li> <li>7. Hormonfreisetzendes Intrauterinpeessar (IUS)</li> <li>8. Sexuelle Enthaltsamkeit.</li> </ol> <p><b>Ausschlusskriterien:</b><br/>Patientinnen und Patienten, die mindestens eines der nachfolgenden Kriterien erfüllen, werden nicht in die Studie eingeschlossen:</p> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|-------------------|------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                   |                  | <p><u>Isoliertes extramedulläres Rezidiv</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Patientinnen und Patienten mit isolierter extramedullärer Erkrankung werden ausgeschlossen (gilt nicht für Lymphompatienten, außer bei isoliertem ZNS-Rezidiv).</li> </ol> <p><u>VOD/SOS</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Patienten mit einer früheren oder bestehenden VOD/SOS gemäß den modifizierten Seattle-Kriterien oder mit einem früheren Lebersversagen (definiert als schwere akute Leberschädigung mit Enzephalopathie und eingeschränkter synthetischer Funktion (INR <math>\geq 1,5</math>) sind ausgeschlossen.</li> </ol> <p><u>Infektion</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Ausgeschlossen werden Patientinnen und Patienten mit systemischen Pilz-, Bakterien-, Virus- oder anderen Infektionen, bei denen trotz adäquater Antibiotika- oder anderer Behandlung keine Besserung der infektionsbedingten Anzeichen/Symptome eingetreten ist.</li> <li>2. Folgendes soll vor Studienbeginn der Patientinnen und Patienten ausgeschlossen werden: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Notwendigkeit von Vasopressoren.</li> <li>• Eine positive Blutkultur innerhalb von 48 Stunden vor Beginn der Studie.</li> <li>• Fieber über 38,2 Grad Celsius innerhalb von 48 Stunden vor Beginn der Studie mit klinischen Anzeichen einer Infektion. Fieber, das nachweislich auf die Tumorlast zurückzuführen ist, ist zulässig, wenn der Teilnehmende mindestens 48 Stunden vor Studienbeginn eine negative Blutkultur hatte und keine begleitenden Anzeichen oder Symptome einer aktiven Infektion oder hämodynamischen Instabilität vorliegen.</li> <li>• Eine positive Pilzkultur innerhalb von 30 Tagen vor Studienbeginn.</li> <li>• Eine aktive Pilz-, Virus-, Bakterien- oder Protozoeninfektion, die eine intravenöse oder orale Behandlung erfordert. Eine chronische prophylaktische Behandlung zur Verhinderung von Infektionen ist zulässig.</li> </ul> </li> </ol> <p><u>Andere Krebstherapien</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Patientinnen und Patienten werden ausgeschlossen, wenn während des Studienzeitraums eine nicht im Protokoll vorgesehene Krebstherapie geplant ist, einschließlich, aber nicht beschränkt auf Chemotherapie, Strahlentherapie oder Immuntherapie.</li> <li>2. Ausgeschlossen sind Patientinnen und Patienten, die zuvor mit Anti-Tumorimpfstoffen behandelt wurden.</li> </ol> <p><u>Allergische Reaktion</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Patientinnen und Patienten mit einer früheren allergischen Reaktion Grad 3/4 auf einen monoklonalen Antikörper werden ausgeschlossen.</li> </ol> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum                                                                                        | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|-------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                   |                                                                                                         | <p><u>Begleiterkrankungen</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Patientinnen und Patienten werden ausgeschlossen, wenn sie gleichzeitig an einer schweren Erkrankung, einer psychiatrischen Störung oder einem sozialen Problem leiden, die die Sicherheit der Patientinnen und Patienten oder die Einhaltung der Protokolltherapie gefährden, die Einwilligung, die Teilnahme an der Studie, die Nachbeobachtung oder die Interpretation der Studienergebnisse beeinträchtigen könnten oder die Interpretation der Studienergebnisse beeinträchtigen würde.</li> <li>2. Kinder mit Down-Syndrom sind von der Teilnahme an den Stratum 1A- und 1B- Dosisfindungsgruppen ausgeschlossen, können jedoch in die Phase-2-Monotherapiekohorte sowie in Stratum 3 und Stratum 4 eingeschlossen werden.</li> </ol> <p><u>Weitere Ausschlusskriterien für Stratum 1B</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Patientinnen und Patienten mit peripherer Neuropathie Grad 3/4 (gemäß Definition im Delphi-Konsensus zu akuten toxischen Effekten bei ALL im Kindesalter (145). Patientinnen und Patienten mit Thrombosen in der Anamnese während einer Steroid- und/oder Asparaginase-Therapie sind teilnahmeberechtigt, sofern sie eine adäquate Antikoagulationsprophylaxe gemäß den institutionellen Leitlinien durchführen.</li> <li>2. Patientinnen und Patienten, bei denen aufgrund früherer Erfahrungen davon auszugehen ist, dass ein rechtzeitiger Therapiebeginn unwahrscheinlich oder aufgrund von Unverträglichkeiten mit einem unangemessenen Risiko verbunden ist.</li> </ol> <p><u>Zusätzliche Ausschlusskriterien nur für die Stratum 1B-ASP-Kohorte</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Patientinnen und Patienten mit einer PEG-Asparaginase-Intoleranz in der Anamnese aufgrund einer allergischen Reaktion oder einer stillen Inaktivierung während einer früheren Behandlung.</li> <li>2. Patientinnen und Patienten mit einer Asparaginase-assoziierten akuten Pankreatitis in der Anamnese (beliebiger Schweregrad gemäß Delphi-Konsensus (145). Patientinnen und Patienten, die von Stratum 1B-ASP ausgeschlossen wurden, können möglicherweise in die Erweiterungskohorte von Stratum 1B eingeschlossen werden.</li> </ol> <p><u>Zusätzliche Ausschlusskriterien nur für Stratum 3 (VHR-Kohorte)</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Patientinnen und Patienten, die in CR1 transplantiert wurden (diese Patientinnen und Patienten können in die Phase 1B-Kohorte eingeschlossen werden).</li> </ol> |
| 4                 | Intervention (Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.) | <p><b>Dosierungen:</b></p> <p>Im nachfolgenden sind die 5 angewendeten Dosisstufen für alle Kohorten genannt:</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-------------------|------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                   |                  | <p><u>Dosisstufe 1 (Startdosis):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Die Dosis beträgt 1,4 mg/m<sup>2</sup> Inotuzumab ozogamicin pro Zyklus.</li> <li>Die Dauer pro Zyklus beträgt 22 Tage für Zyklus 1 und 28 Tage für Zyklus 2 und folgende.</li> <li>Die Verabreichung erfolgt in einem fraktionierten Regime: <ul style="list-style-type: none"> <li>0,6 mg/m<sup>2</sup> am Tag 1</li> <li>0,4 mg/m<sup>2</sup> am Tag 8 und Tag 15</li> </ul> </li> <li>Für Zyklus 2 und folgende wird die Dosis am Tag 1 auf 0,4 mg/m<sup>2</sup> (1,2 mg/m<sup>2</sup>/Zyklus) reduziert, wenn eine CR/CRi/CRp nach Zyklus 1 erreicht wurde.</li> </ul> <p><u>Dosisstufe 2 (Erwachsendosis; RP2D):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Die Dosis beträgt 1,8 mg/m<sup>2</sup> Inotuzumab ozogamicin pro Zyklus.</li> <li>Die Dauer pro Zyklus beträgt 22 Tage für Zyklus 1 und 28 Tage für Zyklus 2 und folgende.</li> <li>Die Verabreichung erfolgt in einem fraktionierten Regime: <ul style="list-style-type: none"> <li>0,8 mg/m<sup>2</sup> am Tag 1</li> <li>0,5 mg/m<sup>2</sup> am Tag 8 und Tag 15</li> </ul> </li> <li>Für Zyklus 2 und folgende wird die Dosis am Tag 1 auf 0,5 mg/m<sup>2</sup> (1,5 mg/m<sup>2</sup>/Zyklus) reduziert, wenn eine CR/CRi/CRp nach Zyklus 1 erreicht wurde.</li> </ul> <p><u>Dosisstufe 3:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Die Dosis beträgt 2,2 mg/m<sup>2</sup> Inotuzumab ozogamicin pro Zyklus.</li> <li>Die Dauer pro Zyklus beträgt 22 Tage für Zyklus 1 und 28 Tage für Zyklus 2 und folgende.</li> <li>Die Verabreichung erfolgt in einem fraktionierten Regime: <ul style="list-style-type: none"> <li>1,0 mg/m<sup>2</sup> am Tag 1</li> <li>0,6 mg/m<sup>2</sup> am Tag 8 und Tag 15</li> </ul> </li> <li>Für Zyklus 2 und folgende wird die Dosis am Tag 1 auf 0,6 mg/m<sup>2</sup> (1,8 mg/m<sup>2</sup>/Zyklus) reduziert, wenn eine CR/CRi/CRp nach Zyklus 1 erreicht wurde.</li> </ul> <p><u>Dosisstufe -1:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Die Dosis beträgt 1,1 mg/m<sup>2</sup> Inotuzumab ozogamicin pro Zyklus.</li> <li>Die Dauer pro Zyklus beträgt 22 Tage für Zyklus 1 und 28 Tage für Zyklus 2 und folgende.</li> <li>Die Verabreichung erfolgt in einem fraktionierten Regime: <ul style="list-style-type: none"> <li>0,5 mg/m<sup>2</sup> am Tag 1</li> <li>0,3 mg/m<sup>2</sup> am Tag 8 und Tag 15</li> </ul> </li> </ul> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-------------------|------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                   |                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Für Zyklus 2 und folgende wird die Dosis am Tag 1 auf 0,3 mg/m<sup>2</sup> (0,9 mg/m<sup>2</sup>/Zyklus) reduziert, wenn eine CR/CRi/CRp nach Zyklus 1 erreicht wurde.</li> </ul> <p><u>Dosisstufe -2:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Die Dosis beträgt 0,8 mg/m<sup>2</sup> Inotuzumab ozogamicin pro Zyklus.</li> <li>Die Dauer pro Zyklus beträgt 22 Tage für Zyklus 1 und 28 Tage für Zyklus 2 und folgende.</li> <li>Die Verabreichung erfolgt in einem fraktionierten Regime: <ul style="list-style-type: none"> <li>0,4 mg/m<sup>2</sup> am Tag 1</li> <li>0,2 mg/m<sup>2</sup> am Tag 8 und Tag 15</li> </ul> </li> <li>Für Zyklus 2 und folgende wird die Dosis am Tag 1 auf 0,2 mg/m<sup>2</sup> (0,6 mg/m<sup>2</sup>/ Zyklus) reduziert, wenn eine CR/CRi/CRp nach Zyklus 1 erreicht wurde.</li> </ul> <p><b>Dosisanpassungen:</b></p> <p><u>Stratum 1A</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Die Bestimmung der pädiatrischen Dosis beginnt in Stratum 1A bei 80 % der für Erwachsene NHL- und ALL-Patienten empfohlenen RP2D von 1,8 mg/m<sup>2</sup> pro Zyklus.</li> <li>Falls die Dosisstufe 1 zu toxisch ist, wird die Studie auf Dosisstufe -1 de-eskalieren, und falls erforderlich, auf Dosisstufe -2 (finale De-eskalation).</li> <li>Die Dosissteigerung in Stratum 1A wird einem Rolling-6-Design folgen, um die MTD für die Monotherapie zu bestimmen. Das Rolling-6-Design entspricht den Regeln des traditionellen 3+3-Designs, mit der Ausnahme, dass die Aufnahme in eine Dosisstufe fortgesetzt werden kann, bis 6 Patientinnen und Patienten behandelt wurden, sofern: <ul style="list-style-type: none"> <li>Die beobachteten DLTs unter den ausgewerteten Patienten mit der weiteren Aufnahme in der Kohorte übereinstimmen, und</li> <li>Die Eskalation zur nächsten Dosisstufe erfolgt, wenn mindestens 3 Patientinnen und Patienten behandelt wurden, 0 ausgewertete Patientinnen und Patienten eine DLT erfahren haben und das Auftreten von DLTs bei einem/einer noch nicht bewerteten Patientinnen und Patienten nicht gegen die Designregeln des 3+3-Designs verstößt.</li> <li>Im Falle von 1 DLT bei den ersten 3 Patienten und Patienten wird die Kohorte auf mindestens 6 Patientinnen und Patienten erweitert.</li> </ul> </li> </ul> <p><u>Stratum 1B</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Die Startdosis in Stratum 1B (Inotuzumab ozogamicin + modifizierte UKALL-R3-Re-Induktionstherapie) liegt 2 Dosisstufen unter der sicheren Dosis, die für Inotuzumab ozogamicin als Monotherapie festgelegt wurde. Dies entspricht 60 % der RP2D.</li> </ul> |



| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|-------------------|------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                   |                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Der Lenkungsausschuss wird nach jeder Kohorte sorgfältig das Risiko-Nutzen-Verhältnis überprüfen, bevor es entscheidet, zur nächsten Kohorte zu eskalieren. Daher umfassen die Dosissteigerungsschritte 60 %, 80 % und 100 % der RP2D der Monotherapie, sofern keine wesentlichen Sicherheitsbedenken bestehen.</li> <li>• Falls die Startdosisstufe zu toxisch ist, könnte das Kombinationsschema als nicht durchführbar angesehen werden, und die Aufnahme in Stratum 1B könnte gestoppt werden. Alternativ könnte eine Protokolländerung erforderlich sein, um Inotuzumab ozogamicin in Kombination mit einem modifizierten ALL-Reinduktions-Chemotherapie regime zu testen:             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Protokolländerung v4.0: Reduktion Dexamethason-Dosis auf 10 mg/m<sup>2</sup>/Tag.</li> </ul> </li> <li>• Verabreichtes Regime zunächst Inotuzumab + Vincristin und Dexamethason (Stratum 1B).             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Protokolländerung v4.0: Sobald die empfohlene Dosis von Inotuzumab ozogamicin in Stratum 1B festgelegt ist, wird eine nachfolgende Kohorte mit Inotuzumab ozogamicin in Kombination mit Vincristin, Dexamethason und PEG-Asparaginase behandelt, um das Sicherheitsprofil dieser Kombination zu untersuchen (Stratum 1B-ASP).</li> </ul> </li> <li>• Die Dosissteigerung folgt einem Rolling-6-Design, das den Regeln des traditionellen 3+3-Designs entspricht, mit der Ausnahme, dass die Aufnahme in eine Dosisstufe fortgesetzt werden kann, bis 6 Patientinnen und Patienten behandelt wurden, sofern:             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ die beobachteten DLTs unter den ausgewerteten Patientinnen und Patienten mit der weiteren Aufnahme in der Kohorte übereinstimmen, und</li> <li>○ die Eskalation zur nächsten Dosisstufe erfolgt, wenn mindestens 3 Patientinnen und Patienten behandelt wurden, 0 ausgewertete Patientinnen und Patienten eine DLT erfahren haben und das Auftreten von DLTs bei einem/einer noch nicht bewerteten Patientinnen und Patienten nicht gegen die Designregeln des 3+3-Designs verstößt.</li> <li>○ Im Falle von 1 DLT bei den ersten 3 Patientinnen und Patienten wird die Kohorte auf mindestens 6 Patientinnen und Patienten erweitert.</li> <li>○ Bei Zugabe von pegylierter Asparaginase (Stratum 1B-ASP) werden mindestens 6 Patientinnen und Patienten in diese Kohorte aufgenommen, sofern die bei den auswertbaren Patientinnen und Patienten beobachteten DLTs eine weitere Aufnahme zulassen.</li> </ul> </li> </ul> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-------------------|------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                   |                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Um die RP2D für die 1B-ASP Kohorte festzulegen, wird die vorgeschlagene RP2D-Stufe erweitert, sodass mindestens 10 Patienten ausgewertet werden können.</li> <li>• Um Patientinnen und Patienten in die Studie aufzunehmen, die nicht für Stratum 1B-ASP geeignet sind, wird die RP2D-Stufe, die in Stratum 1B festgelegt wurde, um bis zu 4 Patienten erweitert.</li> <li>• Im Falle einer stillen Inaktivierung von Asparaginase wird die betroffene Person als nicht auswertbar für Stratum 1B-ASP betrachtet und ersetzt.</li> </ul> <p><b>Verabreichung:</b><br/>Inotuzumab ozogamicin wurde als i. v. Infusion über einen Zeitraum von 60 min ± 15 min verabreicht.</p> <p><u>Stratum 1A und Phase-2-Kohorte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Anfangsdosis von Inotuzumab ozogamicin für Stratum 1A betrug insgesamt 1,4 mg/m<sup>2</sup>/Zyklus (Dosisstufe 1). Die Dosisescalation in Stratum 1A folgte einem Rolling-6-Design, um RP2D von Inotuzumab ozogamicin als Monotherapie zu etablieren. Die Patientinnen und Patienten der Phase-2-Kohorte wurden mit dieser RP2D behandelt (Dosisstufe 2; 1,8 mg/m<sup>2</sup>/Zyklus).</li> <li>• In den Monotherapie-Kohorten waren für Patientinnen und Patienten, die keine HSZT erhielten, maximal 6 Inotuzumab ozogamicin-Zyklen zulässig.</li> <li>• Für Patientinnen und Patienten, die sich einer HSZT unterziehen, betrug die empfohlene Dauer der Studienbehandlung 2 Zyklen mit maximal 3 Zyklen für jeden Patienten, der nach 2 Zyklen nicht MRD-negativ war.</li> </ul> <p>Alle Patientinnen und Patienten sollten mindestens einen Zyklus der Induktionstherapie erhalten, sofern die Krankheit nicht fortschreitet, ein DLT auftritt oder der Prüfer/Teilnehmende es vorzieht, die Behandlung abubrechen. Ein Therapiezyklus ist definiert als 3 Dosen Inotuzumab ozogamicin, die an den Tagen 1, 8 und 15 verabreicht werden. Zyklus 1 dauerte 22 Tage (mit möglichen Verzögerungen von bis zu 42 Tagen, je nach Ansprechen und Erholung von der Toxizität), die folgenden Zyklen dauerten 28 Tage, wiederum mit möglichen Verzögerungen von bis zu 42 Tagen. Nach Zyklus 1 wurde bei Patientinnen und Patienten, die eine CR/CRi/CRp erreicht hatten, die Inotuzumab ozogamicin-Dosis an Tag 1 reduziert, da keine Sättigungsdosis erforderlich war.</p> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum         | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|-------------------|--------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                   |                          | <p><u>Stratum 1B</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Die Patientinnen und Patienten in Stratum 1B erhielten Inotuzumab ozogamicin in einer Anfangsdosis von 1,1 mg/m<sup>2</sup>/Zyklus, kombiniert mit intravenösem Vincristin 1,5 mg/m<sup>2</sup> (maximal 2,0 mg) an den Tagen 3, 10, 17 und 24 und oralem Dexamethason 20 mg/m<sup>2</sup>/Tag an den Tagen 1-5 und 15-19, aufgeteilt auf 2 Tagesdosen. Zusätzlich erhielten sie eine IT-Methotrexat-Prophylaxe oder eine intensivierte IT-Therapie mit Tripel-IT-Wirkstoffen entsprechend dem lokalen Behandlungsstandard zu Beginn des Blocks und an Tag 8.</li> <li>Aufgrund von Sicherheitsbeobachtungen in den ersten Dosisstufen, hauptsächlich erhöhte Lebertransaminasen, beschloss der Studien-Lenkungsausschuss: <ul style="list-style-type: none"> <li>Reduktion der Dosis von Inotuzumab ozogamicin auf 0,8 mg/m<sup>2</sup>/Zyklus</li> <li>Reduktion der Dexamethasondosis um 50 % reduziert wird und Inotuzumab ozogamicin</li> <li>Anschließende Re-Eskalation auf 1,1 mg/m<sup>2</sup>/Zyklus.</li> </ul> </li> <li>Nach dem ersten Re-Induktionszyklus konnte entweder ein zusätzlicher Zyklus mit Inotuzumab (in der zugewiesenen Dosis) zusammen mit Vincristin und Dexamethason verabreicht werden, oder die Patientinnen und Patienten konnten, nach Ermessen des Prüfers, weiteres Inotuzumab ozogamicin als Monotherapie mit 1,5 mg/m<sup>2</sup>/Zyklus (gemäß dem festgelegten RP2D-Monotherapie regime) erhalten.</li> <li>Patientinnen und Patienten konnten maximal 2 Kombinationstherapiezyklen erhalten, die potenziell von maximal 6 gesamten Zyklen mit Inotuzumab ozogamicin gefolgt werden konnten.</li> <li>Für Patientinnen und Patienten, die einer HSZT zugeführt wurden, wurde eine empfohlene Behandlungsdauer von 2 Zyklen festgelegt; 3 Zyklen waren erlaubt, wenn nach dem 2. Zyklus keine MRD-Negativität erreicht wurde.</li> </ul> <p>Alle Patientinnen und Patienten sollten 1 Zyklus einer Re-Induktionstherapie erhalten, sofern keine refraktäre Erkrankung, DLT oder der Wunsch des Prüfers/der Teilnehmenden, die Zustimmung zur weiteren Therapie zurückzuziehen, vorlag. Ein Behandlungszyklus wurde als 3 Dosen von Inotuzumab ozogamicin definiert, die an den Tagen 1, 8 und 15 verabreicht wurden, kombiniert mit dem modifizierten UKALL-R3-Regime (Dexamethason und Vincristin), wobei Inotuzumab ozogamicin Mitoxantron ersetzte; Asparaginase war für die initialen Kohorten nicht vorgesehen. Alle Zyklen dauerten 28 Tage, wobei Verzögerungen von bis zu 42 Tagen erlaubt waren, um eine Erholung therapiebedingter Toxizitäten zu ermöglichen.</p> |
| 5                 | Spezifisches Studienziel | <p><b>Primäre Zielsetzung:</b></p> <p><u>Stratum 1A</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Bestimmung der MTD oder RP2D der Monotherapie mit Inotuzumab ozogamicin bei Kindern mit r/r CD22-positiver B-Vorläufer-ALL.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|-------------------|------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                   |                  | <p><u>Phase-2-Kohorte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Bestimmung der Wirksamkeit (Gesamtansprechrate definiert als Rate der Patientinnen und Patienten mit CR, CRi und CRp) von Inotuzumab ozogamicin als Monotherapie bei Kindern mit CD22-positiver rezidivierender/refraktärer B-Vorläufer-ALL.</li> </ul> <p><u>Stratum 1B (und 1B-ASP)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Bestimmung der RP2D von Inotuzumab ozogamicin bei Kindern mit CD22-positiver rezidivierender/refraktärer B-Vorläufer-ALL in Kombination mit einem modifizierten UKALL-R3-basierten Re-Induktionsschema, zunächst ohne ASP.</li> </ul> <p><u>Stratum 2 ("exploratorische" Studie):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Untersuchung der Sicherheit und Verträglichkeit von Inotuzumab ozogamicin als Monotherapie bei Kindern mit rezidivierenden/refraktären anderen CD22-positiven B-Zell-Tumoren.</li> </ul> <p><u>Stratum 3</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Bestimmung der vorläufigen klinischen Aktivität (Wirksamkeit) in Bezug auf die Gesamtansprechrate von Inotuzumab ozogamicin als Monotherapie bei Kindern mit CD22-positivem VHR B-Vorläufer-ALL im ersten Rezidiv (ausgenommen Patientinnen und Patienten, die in der ersten CR transplantiert wurden).</li> </ul> <p><u>Stratum 4</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Bestimmung der klinischen Aktivität (Wirksamkeit) von Inotuzumab ozogamicin als Monotherapie anhand der Gesamtansprechrate bei Kindern mit r/r CD22-positiver B-Vorläufer-ALL (einschließlich VHR-Erstrezidiv, <math>\geq 2</math>. Rezidiv, Rezidiv nach HSZT sowie refraktärer Erkrankung).</li> </ul> <p><b>Sekundäre Zielsetzung:</b></p> <p><u>Stratum 1A und Phase-2-Kohorte (B-Vorläufer-ALL Patienten)</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Bestimmung der Sicherheit und Verträglichkeit von Inotuzumab ozogamicin als Monotherapie während Zyklus 1, der kumulativen Toxizitäten bei Patientinnen und Patienten, die mehrere Zyklen Inotuzumab ozogamicin erhalten, sowie nach nachfolgender alloHSZT.</li> <li>Bestimmung der allgemeinen hämatologischen Ansprechrate bei diesen Patientinnen und Patienten: <ol style="list-style-type: none"> <li>nach Zyklus 1</li> <li>bestes Gesamtansprechen (nur Stratum 1A; primäres Ziel der Phase-2-Kohorte).</li> </ol> </li> <li>Bestimmung der MRD bei Patientinnen und Patienten mit Ansprechen, einschließlich des Prozentsatzes der Patientinnen und Patienten mit vollständigem MRD-Ansprechen: <ol style="list-style-type: none"> <li>nach Zyklus 1</li> <li>bestes Gesamtansprechen.</li> </ol> </li> </ol> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|-------------------|------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                   |                  | <ol style="list-style-type: none"> <li>4. Beschreibung der Dauerhaftigkeit des Ansprechens und der langfristigen Nachbeobachtung, einschließlich der Anzahl der Patientinnen und Patienten, die sich nach Inotuzumab ozogamicin Behandlung als Konsolidierung einer HSZT- oder CAR-T-Zell-Therapie unterziehen, der kumulativen Inzidenz von Nichtansprechen oder Rückfällen, der kumulativen Inzidenz von progressionsfreiem Tod, EFS und OS.</li> <li>5. Bestimmung der Serumpharmakokinetik von unkonjugiertem Calicheamicin und Inotuzumab ozogamicin in der pädiatrischen Population.</li> <li>6. Beurteilung des Zusammenhangs zwischen CD22-Rezeptordichte, WBC bei Behandlungsbeginn, CD22-Sättigungskinetik, Zytogenetik und In-vitro-Calicheamicin-Resistenz sowie dem klinischen Ansprechen auf Inotuzumab ozogamicin.</li> <li>7. Beurteilung der Persistenz von B-Zell-Aplasie und Hypogammaglobulinämie bei Patientinnen und Patienten, die auf Inotuzumab ozogamicin-Behandlung ansprechen.</li> <li>8. Evaluierung der Anzahl von Patientinnen und Patienten, die Anti-Drug-Antikörper (ADAs; Immunogenität) entwickeln.</li> </ol> <p><u>Stratum 1B und Stratum 1B-ASP (B-Vorläufer-ALL-Patientinnen und Patienten)</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Bestimmung der Sicherheit und Verträglichkeit von Inotuzumab ozogamicin in Kombination mit einem modifizierten UKALL-R3 Re-Induktion Chemotherapie Regime (1 oder 2 Zyklen), sowie die Bestimmung der kumulativen Toxizität bei Patientinnen und Patienten, die mehrere Zyklen Inotuzumab ozogamicin-basierter Therapie erhalten, sowie nach nachfolgender alloHSZT.</li> <li>2. Bestimmung der allgemeinen hämatologischen Ansprechrate: <ol style="list-style-type: none"> <li>a. nach Zyklus 1</li> <li>b. bestes Gesamtansprechen.</li> </ol> </li> <li>3. Bestimmung der MRD-Werte bei ansprechenden Patientinnen und Patienten, einschließlich des Prozentsatzes der Patientinnen und Patienten mit komplettem MRD-Ansprechen: <ol style="list-style-type: none"> <li>a. nach Zyklus 1</li> <li>b. sowie die Gesamtansprechrate.</li> </ol> </li> <li>4. Beschreibung der Dauerhaftigkeit des Ansprechens und der langfristigen Nachbeobachtung, einschließlich der Anzahl der Patientinnen und Patienten, die sich nach der Studienbehandlung einer Konsolidierungstherapie mit HSZT oder CAR-T-Zellen unterziehen, der kumulativen Inzidenz von Nichtansprechen oder Rezidiv, der kumulativen Inzidenz von progressionsfreiem Tod, EFS und OS.</li> </ol> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|-------------------|------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                   |                  | <ol style="list-style-type: none"> <li>5. Bestimmung der Serumpharmakokinetik von unkonjugiertem Calicheamicin und Inotuzumab ozogamicin als Zusatz zu einem modifizierten UKALL-R3-Chemotherapieschema zunächst ohne und dann mit ASP.</li> <li>6. Um den Zusammenhang zwischen CD22-Expression und klinischem Ansprechen auf Inotuzumab ozogamicin.</li> <li>7. Abschätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten, die ein CD22-negatives Rezidiv entwickeln.</li> </ol> <p><u>Stratum 2 (andere B-Zell-Malignome)</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Bestimmung der Ansprechrate bei diesen Patientinnen und Patienten: <ol style="list-style-type: none"> <li>a. nach Zyklus 1</li> <li>b. bestes Gesamtansprechen.</li> </ol> </li> <li>2. Beschreibung der Dauerhaftigkeit des Ansprechens und der langfristigen Nachbeobachtung, einschließlich der Anzahl der Patientinnen und Patienten, die sich nach der Inotuzumab ozogamicin-Behandlung einer Stammzelltransplantation unterziehen, der kumulativen Inzidenz von Nichtansprechen oder Rezidiv, der kumulativen Inzidenz von Sterblichkeit ohne Rezidiv, EFS und OS.</li> <li>3. Bestimmung der Serumpharmakokinetik von unkonjugiertem Calicheamicin und Inotuzumab ozogamicin in der pädiatrischen Population.</li> <li>4. Evaluierung der Persistenz von B-Zell-Aplasie und Hypogammaglobulinämie bei Patientinnen und Patienten, die auf die Behandlung mit Inotuzumab ozogamicin ansprechen.</li> <li>5. Bewertung der Anzahl von Patientinnen und Patienten, die ADA entwickeln (gilt nicht für Patientinnen und Patienten, die nach Amendment 4 rekrutiert wurden).</li> </ol> <p><u>Stratum 3 (VHR)</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Bestimmung der Sicherheit und Verträglichkeit von Inotuzumab ozogamicin als Monotherapie während Zyklus 1, der kumulativen Toxizitäten bei Patientinnen und Patienten, die mehrere Zyklen Inotuzumab ozogamicin erhalten, sowie nach anschließender alloHSZT oder CAR-T-Zelltherapie.</li> <li>2. Bestimmung der allgemeinen hämatologischen Ansprechrate dieser Patientinnen und Patienten nach Zyklus 1.</li> <li>3. Bestimmung der MRD bei Patientinnen und Patienten mit Ansprechen, einschließlich des Prozentsatzes der Patientinnen und Patienten mit komplettem MRD-Ansprechen: <ol style="list-style-type: none"> <li>a. nach Zyklus 1</li> <li>b. beste Gesamtansprechrate.</li> </ol> </li> </ol> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-------------------|------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                   |                  | <ol style="list-style-type: none"> <li>4. Beschreibung der Dauerhaftigkeit des Ansprechens und der langfristigen Nachbeobachtung, einschließlich der Anzahl der Patientinnen und Patienten, die sich nach der Inotuzumab ozogamicin-Behandlung einer HSZT oder CAR-T-Zell-Therapie zur Konsolidierung unterziehen, der kumulativen Inzidenz von Nichtansprechen oder Rezidiv, der kumulativen Inzidenz von Sterblichkeit ohne Rezidiv, EFS und OS.</li> <li>5. Evaluierung des Zusammenhangs zwischen CD22-Rezeptordichte, Leukozytenzahl zu Behandlungsbeginn, Zytogenetik und In-vitro-Calicheamicin-Resistenz und klinischem Ansprechen auf Inotuzumab ozogamicin.</li> <li>6. Evaluierung der Persistenz von B-Zell-Aplasie und MRD-Negativität bei ansprechenden Patientinnen und Patienten nach Inotuzumab ozogamicin-Behandlung und der Auswirkungen auf die CAR-T-Zell-Therapie.</li> </ol> <p><u>Stratum 4</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Bestimmung der Sicherheit und Verträglichkeit von Inotuzumab ozogamicin als Monotherapie während Zyklus 1 sowie der kumulativen Toxizität bei Patientinnen und Patienten, die bis zu zwei Therapiezyklen erhalten, sowie mit nachfolgender alloHSZT oder CAR-T-Zelltherapie.</li> <li>2. Bestimmung der allgemeinen hämatologischen Ansprechrate nach Zyklus 1.</li> <li>3. Bestimmung der MRD bei Patientinnen und Patienten mit Ansprechen, einschließlich des Prozentsatzes der Patientinnen und Patienten mit komplettem MRD-Ansprechen: <ol style="list-style-type: none"> <li>a. nach Zyklus 1</li> <li>b. beste Gesamtansprechrate.</li> </ol> </li> <li>4. Beschreibung der DOR und der langfristigen Nachbeobachtung, einschließlich der Anzahl der Patientinnen und Patienten, die sich nach der Behandlung einer alloHSZT oder CAR-T-Zelltherapie unterziehen, der kumulativen Inzidenz von Nichtansprechen oder Rezidiv, der kumulativen Inzidenz von Sterblichkeit ohne Rezidiv, sowie EFS und OS.</li> <li>5. Evaluierung des Zusammenhangs zwischen CD22-Expression und dem klinischen Ansprechen auf Inotuzumab ozogamicin.</li> <li>6. Evaluierung potenzieller Resistenzmechanismen gegenüber Inotuzumab ozogamicin, einschließlich des DNA-Nukleotidyltransferase- (DNMT) und BCL-2-Expressionlevels sowie weiterer molekularer Faktoren mittels vollständiger Genomsequenzierung bei Studieneinschluss und ggf. zum Zeitpunkt eines Rezidivs.</li> </ol> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum                                                                                                                            | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                   |                                                                                                                                             | 7. Charakterisierung lymphozytärer Subsets nach Inotuzumab-Behandlung, insbesondere hinsichtlich der Persistenz einer B-Zell-Aplasie und einer Hypogammaglobulinämie in Patientinnen und Patienten mit Ansprechen.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| 6                 | Zielkriterien (z. B. primäre- und sekundäre Endpunkte, Methoden zur Datengewinnung, ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten) | <p><b>Endpunkte (Stratum 1A):</b></p> <p><u>Primäre Endpunkte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Dosislimitierende Toxizitäten (DLTs) während des ersten Behandlungszyklus.</li> </ul> <p><u>Sekundäre Endpunkte.</u></p> <p>1. Sicherheit und Verträglichkeit</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>UE, charakterisiert durch Art, Häufigkeit, Schweregrad (bewertet nach CTCAE Version v4.03), Zeitpunkt, Schweregrad und Assoziation mit der Studientherapie während des ersten und weiterer Therapiezyklen.</li> <li>Auftreten eines toxischen Todes, d. h. eines Todes, der auf die Inotuzumab ozogamicin-Therapie zurückzuführen ist.</li> <li>Auftreten einer hepatischen venösen Okklusionskrankheit (VOD)/eines sinusoidalen Obstruktionssyndroms (SOS) während oder nach einer Therapie mit Inotuzumab ozogamicin.</li> <li>Laboranomalien, charakterisiert durch Art, Häufigkeit, Schweregrad und Zeitpunkt.</li> <li>Kumulative Inzidenz der nicht rezidivierenden Mortalität, definiert als kumulative Wahrscheinlichkeit der nicht rezidivierenden Mortalität, berechnet als Zeit vom Beginn der Studienbehandlung bis zum Tod aus anderen Gründen als rezidivierender oder refraktärer Leukämie oder Lymphom, unter Berücksichtigung konkurrierender Ereignisse.</li> </ul> <p>2. Messungen der antileukämischen Wirkung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Gesamtansprechrates, definiert als CR, CRi oder CRp sowohl nach Zyklus 1 als auch als bestes Ansprechen über mehrere Zyklen der Inotuzumab ozogamicin-Therapie.</li> <li>MRD-Werte, einschließlich des Prozentsatzes der Patientinnen und Patienten, die nach Zyklus 1 MRD-negativ werden (komplettes MRD-Ansprechen, definiert als ein MRD-Wert <math>&lt; 1 \times 10^{-4}</math>), sowie das beste Gesamtansprechen (MRD-Negativität) über mehrere Zyklen. MRD-Werte, einschließlich des Prozentsatzes der Patientinnen und Patienten, die nach Zyklus 1 MRD-negativ werden (komplettes MRD-Ansprechen, definiert als ein MRD-Wert <math>&lt; 1 \times 10^{-4}</math>), sowie das beste Gesamtansprechen (MRD-Negativität) über mehrere Zyklen.</li> <li>Dauer des Ansprechens, definiert als die Zeit zwischen dem Erreichen eines Ansprechens (CR, CRi oder CRp) nach Beginn der Studienbehandlung und dem dokumentierten Rezidiv oder Tod.</li> </ul> |



| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|-------------------|------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                   |                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Anzahl und Prozentsatz der Patientinnen und Patienten, die transplantiert wurden, und der Patientinnen und Patienten, welche nach der Inotuzumab ozogamicin Behandlung mit Inotuzumab ozogamicin eine CAR-T-Zell-Therapie erhalten haben</li> <li>EFS, definiert als Zeit vom Beginn der Studienbehandlung bis zum ersten Ereignis, einschließlich des Nichterreichens von CR/CRp/CRi (berechnet als Ereignis an Tag 0), Rezidiv, Tod jeglicher Ursache und Zweitmalignom.</li> <li>Gesamtüberleben, definiert als Zeit bis zum Tod nach Beginn der Studienbehandlung.</li> <li>Kumulative Inzidenz von Nichtansprechen oder Rezidiv, definiert als kumulative Wahrscheinlichkeit von Nichtansprechen oder Rezidiv, wobei die Zeit vom Beginn der Studienbehandlung bis zum Rezidiv berechnet wird und Nichtansprechen als Ereignis an Tag 0 eingeschlossen wird. Tod ohne Rezidiv wird als konkurrierendes Ereignis betrachtet.</li> </ul> <p>3. Pharmakokinetische Serumparameter von Inotuzumab ozogamicin und unkonjugiertem Calicheamicin</p> <p>4. Pharmakodynamische Parameter</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Beziehung zwischen Ansprechrate (Gesamtansprechrate) und CD22-Expression und WBC.</li> <li>Beziehung zwischen Gesamtansprechrate und CD22-Sättigungskinetik.</li> <li>Beziehung zwischen Gesamtansprechrate und Calicheamicin-Sensitivität.</li> <li>Klonale Entwicklung (CD22-Negativität) und Beziehung zum Verlust des Ansprechens.</li> </ul> <p>5. Sonstige Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Prozentsatz der Patientinnen und Patienten, die auf Inotuzumab ozogamicin ansprechen (Gesamtansprechrate), ohne dass sich die CD19-positiven B-Zellen (unterhalb der altersabhängigen LLN) oder die Immunglobuline (unterhalb der altersabhängigen LLN) nach 4 Wochen, 10 Wochen, 3, 6 und 12 Monaten nach der Behandlung mit Inotuzumab ozogamicin ausreichend erholen.</li> <li>Prozentsatz der Patientinnen und Patienten mit ADAs.</li> </ul> <p><b>Endpunkte (Phase-2-Kohorte):</b></p> <p><u>Primäre Endpunkte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Gesamtansprechrate, definiert als Prozentsatz der Patientinnen und Patienten mit CR, CRi, CRp, gemessen als bestes Ansprechen während der Inotuzumab ozogamicin-Behandlung.</li> </ul> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|-------------------|------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                   |                  | <p><u>Sekundäre Endpunkte</u></p> <p>1. Sicherheit:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• UEs, charakterisiert durch Art, Häufigkeit, Schweregrad (gemäß CTCAE Version 4.03), Zeitpunkt, Schweregrad und Assoziation mit der Studientherapie, während des ersten und der folgenden Therapiezyklen.</li> <li>• Auftreten eines toxischen Todes, d. h. eines Todes, der auf die Inotuzumab ozogamicin-Therapie zurückzuführen ist.</li> <li>• Auftreten von VOD/SOS während oder nach der Inotuzumab ozogamicin-Therapie.</li> <li>• Laboranomalien, charakterisiert durch Art, Häufigkeit, Schweregrad und Zeitpunkt.</li> <li>• Kumulative Inzidenz der nicht rezidivierenden Mortalität, definiert als die kumulative Wahrscheinlichkeit einer nicht rezidivierenden Mortalität, berechnet als Zeit vom Beginn der Studienbehandlung bis zum Tod aus anderen Gründen als rezidivierter oder refraktärer Leukämie oder Lymphom, unter Berücksichtigung konkurrierender Ereignisse.</li> </ul> <p>2. Sonstige Messungen der antileukämischen Wirkung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesamtansprechrate nach Zyklus 1.</li> <li>• Minimal Residual Disease Level, einschließlich des Prozentsatzes der Patientinnen und Patienten, die nach Zyklus 1 MRD-negativ werden (vollständiges MRD-Ansprechen definiert als ein MRD-Level <math>&lt; 1 \times 10^{-4}</math>), sowie das beste Ansprechen (MRD-Negativität) über mehrere Zyklen.</li> <li>• Dauer des Ansprechens, definiert als die Zeit zwischen dem Erreichen eines Ansprechens (CR, CRi oder CRp) nach Beginn der Studienbehandlung und dem dokumentierten Rezidiv oder Tod.</li> <li>• Anzahl und Prozentsatz der Patientinnen und Patienten, die transplantiert werden, und der Patientinnen und Patienten, die nach der Behandlung mit Inotuzumab ozogamicin eine CAR-T-Zelltherapie erhalten.</li> <li>• EFS, definiert als Zeit vom Beginn der Studienbehandlung bis zum ersten Ereignis, einschließlich des Nichterreichens einer CR/CRp/CRi (berechnet als Tag 0-Ereignis), Rezidiv, Tod jeglicher Ursache und Zweitmalignität.</li> <li>• Überleben, definiert als Zeit bis zum Tod nach Beginn der Studienbehandlung.</li> <li>• Kumulative Inzidenz von Nichtansprechen oder Rezidiv, definiert als kumulative Wahrscheinlichkeit von Nichtansprechen oder Rezidiv, wobei die Zeit vom Beginn der Studienbehandlung bis zum Rezidiv berechnet wird und Nichtansprechen als Ereignis an Tag 0 eingeschlossen wird. Tod ohne Rezidiv wird als konkurrierendes Ereignis betrachtet.</li> </ul> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|-------------------|------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                   |                  | <p>3. Pharmakokinetische Serumparameter von Inotuzumab ozogamicin und unkonjugiertem Calicheamicin</p> <p>4. Pharmakodynamische Parameter</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Beziehung zwischen Gesamtansprechrates und CD22-Expression und WBC.</li> <li>• Beziehung zwischen Gesamtansprechrates und CD22-Sättigungskinetik.</li> <li>• Beziehung zwischen Gesamtansprechrates und Calicheamicin-Sensitivität.</li> <li>• Klonale Entwicklung (CD22-Negativität) und Beziehung zum Verlust des Ansprechens.</li> </ul> <p>5. Sonstige Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Prozentsatz der Patientinnen und Patienten, die auf Inotuzumab ozogamicin ansprechen (Gesamtansprechrates), ohne dass CD19-positive B-Zellen (unter der altersentsprechenden LLN) oder Immunglobuline (unter der altersentsprechenden LLN) nach 4 Wochen, 10 Wochen, 3, 6 und 12 Monaten nach Inotuzumab ozogamicin-Behandlung wieder auftreten, unter Ausschluss von Patientinnen und Patienten, die ab dem Datum der HSZT transplantiert wurden oder eine CAR-T-Zelltherapie erhalten haben.</li> <li>• Prozentsatz der Patientinnen und Patienten mit ADA.</li> </ul> <p><b>Endpunkte (Stratum 1B und 1B-ASP):</b></p> <p><u>Primäre Endpunkte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• DLTs während des ersten Zyklus von Inotuzumab ozogamicin als Zusatz zu einem modifizierten UKALL-R3-Reinduktionschemotherapie-Schema ohne oder mit ASP.</li> </ul> <p><u>Sekundäre Endpunkte</u></p> <p>1. Sicherheit</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• UEs</li> <li>• Auftreten eines toxischen Todes, d. h. eines Todes, der auf die Inotuzumab ozogamicin-Therapie zurückzuführen ist.</li> <li>• Auftreten von hepatischer VOD/SOS während oder nach Inotuzumab ozogamicin-Therapie.</li> <li>• Laboranomalien</li> <li>• Kumulative Inzidenz der Sterblichkeit ohne Rezidiv.</li> </ul> <p>2. Sonstige Messungen für die antileukämische Wirkung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesamtansprechrates</li> <li>• MRD-Werte</li> <li>• Dauer des Ansprechens</li> <li>• Anzahl und Prozentsatz der Patientinnen und Patienten, die sich einer HSZT unterziehen, und der Patientinnen und Patienten, die nach Inotuzumab ozogamicin eine CAR-T-Zelltherapie erhalten.</li> <li>• EFS</li> <li>• Gesamtüberleben</li> </ul> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-------------------|------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                   |                  | <p>3. Pharmakokinetische Serumparameter von Inotuzumab ozogamicin und unkonjugiertem Calicheamicin während der Behandlung in Kombination mit dem modifizierten UKALL-R3-Reinduktionsschema mit und ohne pegylierte Asparaginase</p> <p>4. Pharmakodynamische Parameter</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Korrelation zwischen Gesamtansprechrate und CD22-Expressionslevel</li> <li>• Klonale Entwicklung (CD22-Negativität) und Beziehung zum Verlust des Ansprechens.</li> </ul> <p><b>Endpunkte (Stratum 2):</b></p> <p><u>Primäre Endpunkte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sicherheit und Verträglichkeit: <ul style="list-style-type: none"> <li>• UEs, charakterisiert durch Art, Häufigkeit, Schweregrad (gemäß CTCAE Version 4.03), Zeitpunkt, Schweregrad und Assoziation mit der Studientherapie, während des ersten und der folgenden Therapiezyklen.</li> <li>• Auftreten eines toxischen Todes, d. h. eines Todes, der auf die Inotuzumab ozogamicin-Therapie zurückzuführen ist.</li> <li>• Auftreten von hepatischer VOD/SOS während oder nach Inotuzumab ozogamicin-Therapie.</li> <li>• Laboranomalien, charakterisiert durch Art, Häufigkeit, Schweregrad und Zeitpunkt.</li> <li>• Kumulative Inzidenz der nicht rezidivierenden Mortalität, definiert als die kumulative Wahrscheinlichkeit einer nicht rezidivierenden Mortalität, berechnet als Zeit zwischen Beginn der Studienbehandlung und Tod aus anderen Gründen als rezidivierter oder refraktärer Leukämie oder Lymphom, unter Berücksichtigung konkurrierender Ereignisse.</li> </ul> </li> </ul> <p><u>Sekundäre Endpunkte</u></p> <p>1. Messung der Anti-Tumor-Aktivität:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesamtremissionsrate (CR und PR) sowohl nach Zyklus 1 als auch bestes Gesamtansprechen bei Patientinnen und Patienten, die mehrere Zyklen der Inotuzumab ozogamicin-Therapie erhalten.</li> <li>• Dauer des Ansprechens, definiert als die Zeit zwischen dem Erreichen eines Ansprechens (CR und PR) nach Beginn der Studienbehandlung und dem dokumentierten Rezidiv oder Tod.</li> <li>• Anzahl und Prozentsatz der Patientinnen und Patienten, die transplantiert werden, und der Patientinnen und Patienten, die nach der Inotuzumab ozogamicin-Behandlung eine CAR-T-Zelltherapie erhalten.</li> <li>• EFS, definiert als Zeit vom Beginn der Studienbehandlung bis zum ersten Ereignis, einschließlich Nichterreichen von CR/PR (berechnet als Ereignis an Tag 0), Rezidiv, Tod jeglicher Ursache und Zweitmalignom.</li> </ul> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-------------------|------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                   |                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesamtüberleben, definiert als Zeit bis zum Tod nach Beginn der Studienbehandlung.</li> <li>• Kumulative Inzidenz von Nichtansprechen oder Rezidiv, definiert als kumulative Wahrscheinlichkeit von Nichtansprechen oder Rezidiv, berechnet für die Zeit vom Beginn der Studienbehandlung bis zum Rezidiv, einschließlich Nichtansprechern als Ereignis an Tag 0. Tod ohne Rezidiv wird als konkurrierendes Ereignis betrachtet.</li> </ul> <p>2. Pharmakokinetische Serum-Parameter von Inotuzumab ozogamicin und unkonjugiertem Calicheamicin.</p> <p>3. Sonstige Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Prozentsatz der Patientinnen und Patienten, die nach 4 Wochen, 10 Wochen, 3, 6 und 12 Monaten nach Inotuzumab ozogamicin-Behandlung ein Ansprechen (Gesamtansprechrate) auf Inotuzumab ozogamicin ohne Wiederauftreten von CD19-positiven-B-Zellen (unterhalb der altersentsprechenden LLN) oder Immunglobulinen (unterhalb der altersentsprechenden LLN) zeigen, unter Ausschluss von Patientinnen und Patienten, die ab dem Datum der HSZT transplantiert wurden oder eine CAR-T-Zelltherapie erhielten.</li> <li>• Prozentsatz der Patientinnen und Patienten mit ADAs. (<u>nicht</u> gültig für Patientinnen und Patienten, die nach Protokoll Amendment 4 eingeschlossen wurden)</li> </ul> <p><b>Endpunkte (Stratum 3):</b></p> <p><u>Primäre Endpunkte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesamtansprechrate, definiert als Prozentsatz der Patientinnen und Patienten mit CR, CRi, CRp, gemessen als bestes Ansprechen auf die Inotuzumab ozogamicin-Behandlung als Monotherapie bei CD22-positiven VHR-Patienten und -Patientinnen mit B-Vorläufer-ALL im ersten Rezidiv.</li> </ul> <p><u>Sekundäre Endpunkte</u></p> <p>1. Sicherheit</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• UE, charakterisiert durch Art, Häufigkeit, Schweregrad (gemäß CTCAE Version 4.03), Zeitpunkt, Schweregrad und Assoziation mit der Studientherapie, während des ersten und der folgenden Therapiezyklen.</li> <li>• Auftreten eines toxischen Todes, d. h. eines Todes, der auf die Inotuzumab ozogamicin-Therapie zurückzuführen ist.</li> <li>• Auftreten von VOD/SOS während oder nach der Inotuzumab ozogamicin-Therapie.</li> <li>• Laboranomalien, charakterisiert durch Art, Häufigkeit, Schweregrad und Zeitpunkt.</li> <li>• Kumulative Inzidenz der nicht rezidivierenden Mortalität, definiert als die kumulative Wahrscheinlichkeit einer nicht rezidivierenden Mortalität, berechnet als Zeit vom Beginn der Studienbehandlung bis zum Tod aus anderen Gründen</li> </ul> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|-------------------|------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                   |                  | <p>als rezidivierter oder refraktärer Leukämie oder Lymphom, unter Berücksichtigung konkurrierender Ereignisse.</p> <p>2. Sonstige Messungen der antileukämischen Wirkung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesamtansprechrates nach Zyklus 1.</li> <li>• Minimale Resterkrankungsrate, einschließlich des Prozentsatzes der Patientinnen und Patienten, die nach Zyklus 1 MRD-negativ werden (vollständiges MRD-Ansprechen, definiert als <math>\text{MRD} &lt; 1 \times 10^{-4}</math>), und bestes Ansprechen (MRD-Negativität) über mehrere Zyklen.</li> <li>• Dauer des Ansprechens, definiert als die Zeit vom Erreichen eines Ansprechens (CR, CRi oder CRp) nach Beginn der Studienbehandlung bis zum dokumentierten Rezidiv oder Tod.</li> <li>• Anzahl und Prozentsatz Patientinnen und Patienten, die transplantiert wurden, und der Patientinnen und Patienten, die nach der Inotuzumab ozogamicin</li> <li>• EFS, definiert als Zeit vom Beginn der Studienbehandlung bis zum ersten Ereignis, einschließlich des Nichterreichens von CR/CRp/CRi (berechnet als Ereignis an Tag 0), Rezidiv, Tod jeglicher Ursache und Zweitmalignom.</li> <li>• Überleben, definiert als Zeit bis zum Tod nach Beginn der Studienbehandlung.</li> <li>• Kumulative Inzidenz von Nichtansprechen oder Rezidiv, definiert als kumulative Wahrscheinlichkeit von Nichtansprechen oder Rezidiv, berechnet für die Zeit vom Beginn der Studienbehandlung bis zum Rezidiv, einschließlich Nichtansprechen als Ereignis an Tag 0. Tod ohne Rezidiv wird als konkurrierendes Ereignis betrachtet.</li> <li>• Untersuchung des Intervalls zwischen Inotuzumab ozogamicin-Reinduktion und CAR-T-Zell-Therapie anhand von MRD-Negativität und B-Zell-Aplasie nach Inotuzumab ozogamicin-Reinduktion.</li> </ul> <p>3. Pharmakodynamische Parameter.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Beziehung zwischen Ansprechrates (Gesamtansprechrates) und CD22-Expression und WBC.</li> <li>• Beziehung zwischen Ansprechen (Gesamtansprechrates) und Calicheamicin-Sensitivität.</li> <li>• Klonale Entwicklung (CD22-Negativität) und Beziehung zum Verlust des Ansprechens.</li> </ul> <p>4. Sonstige Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Prozentsatz der Patientinnen und Patienten, die auf Inotuzumab ozogamicin ansprechen (Gesamtansprechrates), ohne dass CD19-positive B-Zellen und <math>\text{CD4}^+/\text{CD8}^+</math> T-Zellen (unter der altersentsprechenden LLN) oder Immunglobuline (unter der altersentsprechenden LLN) nach 4, 6, 8 und 10 Wochen, 3, 6 und 12 Monaten nach Inotuzumab ozogamicin-Behandlung wieder auftreten, ohne</li> </ul> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|-------------------|------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                   |                  | <p>Patientinnen und Patienten, die ab dem Datum der HSZT oder CAR-T-Zell-Infusion transplantiert wurden.</p> <p><b>Endpunkte Stratum 4</b></p> <p><u>Primäre Endpunkte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Gesamtansprechrate, definiert als Anteil der Patientinnen und Patienten, die nach dem ersten Zyklus der Behandlung eine CR, CRi oder CRp erreichen. Eingeschlossen sind Kinder und Jugendliche mit <math>\geq 2</math>. Rezidiv einer CD22-positiven B-Vorläufer-ALL, mit erstem VHR CD22-positiven Rezidiv, mit jedem Rezidiv nach allogener HSZT sowie mit einer refraktärer Erkrankung, definiert als neu diagnostiziert ohne Remission nach <math>\geq 2</math> Vortherapien oder als refraktäres erstes Rezidiv ohne Remission nach einer vorangegangenen Re-Induktionstherapie.</li> </ul> <p><u>Sekundäre Endpunkte</u></p> <p>1. Sicherheit:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>UEs, charakterisiert durch Art, Häufigkeit, Schweregrad (gemäß CTCAE Version 4.03), Zeitpunkt, Schweregrad und Assoziation mit der Studientherapie, während des ersten und der folgenden Therapiezyklen.</li> <li>Auftreten eines toxischen Todes, d. h. eines Todes, der auf die Inotuzumab ozogamicin-Therapie zurückzuführen ist.</li> <li>Auftreten von VOD/SOS während oder nach der Inotuzumab ozogamicin-Therapie.</li> <li>Laboranomalien, charakterisiert durch Art, Häufigkeit, Schweregrad und Zeitpunkt.</li> <li>Kumulative Inzidenz der nicht rezidierten Mortalität, definiert als die kumulative Wahrscheinlichkeit einer nicht rezidierten Mortalität, berechnet als Zeit vom Beginn der Studienbehandlung bis zum Tod aus anderen Gründen als rezidivierter oder refraktärer Leukämie oder Lymphom, unter Berücksichtigung konkurrierender Ereignisse.</li> </ul> <p>2. Sonstige Messungen der antileukämischen Wirkung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Gesamtansprechrate nach Zyklus 1.</li> <li>Minimal Residual Disease Level, einschließlich des Prozentsatzes der Patientinnen und Patienten, die nach Zyklus 1 MRD-negativ werden (vollständiges MRD-Ansprechen definiert als ein MRD-Level <math>&lt; 1 \times 10^{-4}</math>), sowie das beste Ansprechen (MRD-Negativität) über mehrere Zyklen.</li> <li>Dauer des Ansprechens, definiert als die Zeit zwischen dem Erreichen eines Ansprechens (CR, CRi oder CRp) nach Beginn der Studienbehandlung und dem dokumentierten Rezidiv oder Tod.</li> <li>Anzahl und Prozentsatz der Patientinnen und Patienten, die transplantiert werden, und der Patientinnen und Patienten, die nach der Behandlung mit Inotuzumab</li> </ul> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum                                                                  | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                   |                                                                                   | <p>ozogamicin eine CAR-T-Zelltherapie erhalten.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>EFS, definiert als Zeit vom Beginn der Studienbehandlung bis zum ersten Ereignis, einschließlich des Nichterreichens einer CR/CRp/CRi (berechnet als Tag 0-Ereignis), Rezidiv, Tod jeglicher Ursache und Zweitmalignität.</li> <li>Überleben, definiert als Zeit bis zum Tod nach Beginn der Studienbehandlung.</li> <li>Kumulative Inzidenz von Nichtansprechen oder Rezidiv, definiert als kumulative Wahrscheinlichkeit von Nichtansprechen oder Rezidiv, wobei die Zeit vom Beginn der Studienbehandlung bis zum Rezidiv berechnet wird und Nichtansprechen als Ereignis an Tag 0 eingeschlossen wird. Tod ohne Rezidiv wird als konkurrierendes Ereignis betrachtet.</li> <li>Untersuchung des Intervalls zwischen Inotuzumab ozogamicin-Reinduktion und CAR-T-Zell-Therapie anhand von MRD-Negativität und B-Zell-Aplasie nach Inotuzumab ozogamicin-Reinduktion.</li> </ul> <p>3. Pharmakodynamische Parameter.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Beziehung zwischen Ansprechrate (Gesamtansprechrate) und CD22-Expression und WBC.</li> <li>Klonale Entwicklung (CD22-Negativität) und Beziehung zum Verlust des Ansprechens.</li> <li>Genomweite Analysen (WGS) zu Determinanten von Ansprechen/Resistenz, inkl. Zusammenhängen mit: <ul style="list-style-type: none"> <li>DNTT Expressionsniveau,</li> <li>Zytogenetik,</li> <li>weiteren molekularen Resistenzmechanismen.</li> </ul> </li> </ul> <p>4. Sonstige Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Prozentsatz der Patientinnen und Patienten, die auf Inotuzumab ozogamicin ansprechen (Gesamtansprechrate), ohne dass CD19-positive B-Zellen und CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> T-Zellen (unter der altersentsprechenden LLN) oder Immunglobuline (unter der altersentsprechenden LLN) nach 4, 6, 8 und 10 Wochen, 3, 6 und 12 Monaten nach Inotuzumab ozogamicin-Behandlung wieder auftreten, exklusive Patientinnen und Patienten, die ab dem Datum der HSZT oder CAR-T-Zell-Infusion transplantiert wurden.</li> </ul> |
| 7                 | Fallzahlbestimmung (und falls zutreffend: Interim Analysen und Abbruchregelungen) | <p><b>Fallzahlbestimmung</b></p> <p><u>Stratum 1A</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ein "Rolling-6"-Eskalationsdesign wird verwendet. Entscheidungen zur Dosis-Eskalation oder -Deeskalation basieren auf dosislimitierenden DLTs, die während des ersten Behandlungszyklus bei Patientinnen und Patienten in Stratum 1A auftreten.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |



| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-------------------|------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                   |                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Die geplante Studie zur Dosis-Eskalation mit Inotuzumab ozogamicin als Einzelwirkstoff in Stratum 1A wird mindestens 6 auswertbare Patientinnen und Patienten umfassen. Die maximale Anzahl an Patientinnen und Patienten wird auf etwa 36 auswertbare Teilnehmende geschätzt.</li> </ul> <p><u>Phase 2 Kohorte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Das statistische Design für die Phase-2-Kohorte basiert auf einem Einstufenmodell und der genauen Binomialverteilung.</li> <li>Annahmen: <ul style="list-style-type: none"> <li>Eine Gesamtansprechrate (CR/CRi/CRp) von 30 % oder weniger (H0) wird als nicht vielversprechend angesehen.</li> <li>Eine Gesamtansprechrate von über 55 % (Ha) wird als erwartungswert betrachtet.</li> </ul> </li> <li>Um mit einer Power von 80 % (bei einem einseitigen Signifikanzniveau von 0,05) H0 abzulehnen, wenn die tatsächliche Gesamtansprechrate <math>\leq 30</math> % beträgt, werden insgesamt 25 auswertbare Patienten benötigt.</li> </ul> <p><u>Stratum 1B</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Es wird ebenfalls ein "Rolling-6"-Design verwendet.</li> <li>Inotuzumab ozogamicin wird in Kombination mit einer modifizierten UKALL-R3-Reinduktionstherapie (einschließlich Dexamethason, Vincristin und Asparaginase) verabreicht. Die Dosis von Inotuzumab ozogamicin beginnt bei 60 % der RP2D, die in Stratum 1A ermittelt wurde, und wird die MTD oder RP2D aus Stratum 1A nicht überschreiten.</li> <li>Entscheidungen zur Eskalation oder Deeskalation basieren auf DLTs, die während des ersten Behandlungszyklus von Patienten in Stratum 1B auftreten.</li> <li>Geplante Patientenzahlen: <ul style="list-style-type: none"> <li>Dosisfindung: Mindestens 6 auswertbare Patientinnen und Patienten. Die maximale Anzahl beträgt 34 auswertbare Patienten.</li> <li>Nach Bestimmung der RP2D für Stratum 1B-ASP: 6 Patienten in der 1B-ASP-Kohorte, gefolgt von einer Erweiterungskohorte mit 4 zusätzlichen Patienten (insgesamt 10 Patientinnen und Patienten in Stratum 1B-ASP).</li> <li>Zusätzlich können bis zu 4 Patientinnen und Patienten, die nicht für ASP geeignet sind, in Stratum 1B aufgenommen werden.</li> </ul> </li> <li>Nicht auswertbare Patientinnen und Patienten werden ersetzt. Die maximale Anzahl an auswertbaren Patientinnen und Patienten wird auf 42 geschätzt (34 in der Dosisfindungsphase, 4 in der Erweiterungskohorte und bis zu 4 zusätzliche Patienten ohne ASP).</li> </ul> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|-------------------|------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                   |                  | <p><b>Interim Analyse</b></p> <p>Für Stratum 1A, Phase 2 und Stratum 1B wurde keine formelle Zwischenanalyse durchgeführt. Da es sich um eine Open-Label-Studie handelt, kann der Sponsor während des Studienverlaufs eine unverblindete Überprüfung der Daten zur Dosisbestätigung und Sicherheitsbewertung durchführen. Verstirbt ein/e Patient/Patientin während der Behandlung, innerhalb von 30 Tagen nach Erhalt der Protokolltherapie oder während der Nachbeobachtung und ist der Tod direkt auf die im Rahmen des Protokolls aufgetretene Toxizität zurückzuführen, werden der Leitungsausschuss einschließlich des Statistikers benachrichtigt, um das Ereignis zu überprüfen. Es wird keine formale statistische Regel angewendet. Wenn der Anteil der Patientinnen und Patienten, bei denen zu irgendeinem Zeitpunkt ein TD auftritt, 5 % übersteigt, werden die Ursache und die Umstände dieser Todesfälle mit dem Lenkungsausschuss der Studie überprüft, um festzustellen, ob Änderungen an der Studie oder deren Abbruch gerechtfertigt sind.</p> <p><b>Abbruchregelungen</b></p> <p><u>Abbruch der Studienbehandlung und Abschluss der Studienbehandlung</u></p> <p>Patientinnen und Patienten brechen die Behandlung ab, wenn eines der folgenden Kriterien erfüllt ist:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abschluss von 6 Zyklen der Studienbehandlung oder 3 Zyklen, wenn eine alloHSZT durchgeführt wird.</li> <li>• DLT. Für Teilnehmende, die von der Studienbehandlung profitieren, wird eine Einzelfallentscheidung durch den Sponsor und das Steuerungskomitee getroffen, ob die Behandlung fortgesetzt werden kann.</li> <li>• M3-Knochenmark zu jedem Zeitpunkt nach Abschluss von Zyklus 1 der Behandlung.</li> <li>• Teilnehmender ist nach Abschluss von Zyklus 2 nicht M1.</li> <li>• Entwicklung einer ZNS-Beteiligung trotz ZNS-gerichteter Therapie oder keine Klärung des Liquors.</li> <li>• Fortschreitende Krankheit: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 25 % Anstieg der SPD der Restläsionen, Deauville-Score 4 oder 5 im FDG-PET mit einer Zunahme der Läsionsaufnahme gegenüber dem Ausgangswert oder Nachweis neuer Läsionen.</li> <li>○ Neue morphologische Hinweise auf eine Erkrankung des Knochenmarks oder des ZNS</li> </ul> </li> <li>• Rezidiv an einem Studienzentrum nach Remission</li> <li>• Rücktritt oder Verweigerung durch Teilnehmenden/Eltern</li> <li>• Nichteinhaltung des Protokollschemas und der Verfahren.</li> <li>• Entscheidung des Prüfarztes</li> <li>• Weibliche Patientin plant eine Schwangerschaft, wird schwanger oder beginnt zu stillen.</li> <li>• Studienmedikament ist nicht mehr verfügbar.</li> </ul> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum                                                                                                                                                                                                | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|-------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                   |                                                                                                                                                                                                                 | <p><u>Abbruch der Studie und Abschluss der Studie</u></p> <p>Patientinnen und Patienten brechen die Studie ab, wenn eines der folgenden Kriterien erfüllt ist:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tod.</li> <li>• Rücktritt durch Teilnehmenden/Eltern oder Verweigerung der Nachverfolgung</li> <li>• Teilnehmender ist für die Nachverfolgung nicht mehr auffindbar.</li> <li>• Abschluss der Studie <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Wenn die abschließende Nachverfolgung ohne Unterbrechung der Studie durchgeführt wurde, gilt die Studie als abgeschlossen.</li> </ul> </li> </ul> <p>Das ITCC-Konsortium kann diese Studie vorzeitig ganz oder an einem Untersuchungsort aus triftigen Gründen beenden, sofern dies vor der beabsichtigten Beendigung schriftlich mitgeteilt wird. Eine vorherige Mitteilung ist nicht erforderlich, wenn die Studie aufgrund erheblicher Sicherheitsbedenken eingestellt wird.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| 8                 | <p>Zuordnungsmethode (z. B. Einheit der Zuordnung, Methode, Kohorten, Stratifizierung)</p> <p>Einbeziehung von Aspekten, um potenzielle Verzerrung durch Nichtrandomisierung zu minimieren (z. B. Matching)</p> | <p><b>Zuordnungsmethode</b></p> <p>Die Zuteilung der Dosierungsstufen erfolgte zentral, nachdem der gesetzliche Vertreter des Patienten, der Patientin seine Einwilligung nach Aufklärung gegeben hatte, der Patient, die Patienten seine/ihre Einwilligung erteilt hatte und die erforderlichen Screening-Untersuchungen absolviert hatte. Nach Überprüfung der bereitgestellten Informationen nahm der Sponsor den Patienten, die Patientin unter Zuweisung einer eindeutigen Probanden-ID-Nummer in die Studie auf. Die Probanden-ID-Nummer wurde auf allen eCRF-Seiten und anderen studienbezogenen Unterlagen oder Korrespondenz (einschließlich Fax und/oder E-Mail), die sich auf diesen Patienten, diese Patientin bezogen, verwendet. Keine Patientinnen und Patienten erhielten eine Studienintervention, bevor der Prüfer oder sein Beauftragter die folgenden Informationen schriftlich vom Sponsor erhalten hatte:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bestätigung der Aufnahme des Patienten, der Patientin in die Studie einschließlich der Probanden-ID-Nummer.</li> <li>• Angabe der Dosierung für diesen Patienten, diese Patientin</li> <li>• Genehmigung zur Fortsetzung der Dosierung des Patienten, der Patientin.</li> </ul> |
| 9                 | Verblindung                                                                                                                                                                                                     | Es handelte sich um eine Open-Label-Studie.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| 10                | Analyseeinheit (Beschreibung der kleinsten Analyseeinheit, analytische Methode)                                                                                                                                 | <p><b>Kleinste Analyseeinheit:</b></p> <p>Patientinnen und Patienten</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum                                      | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|-------------------|-------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 11                | Statistische Methoden zur Bewertung der Zielkriterien | <p><b>Primäre Zielkriterien:</b></p> <p><u>Stratum 1A und 1B</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><u>Inzidenz der DLTs im ersten Behandlungszyklus von Inotuzumab ozogamicin</u></li> </ul> <p>Die Auftretenshäufigkeit von DLTs wird je Dosisniveau basierend auf dem Dosis-Eskalations-Datensatz zusammengefasst. UEs, die als DLTs gelten, werden pro Dosisniveau aufgeführt.</p> <p><u>Phase-2-Kohorte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><u>Anzahl und Prozentsatz der Patienten, die auf Inotuzumab ozogamicin angesprochen haben (OR definiert als CR, CRi, CRp), gemessen als bestes Ansprechen.</u></li> </ul> <p>Die Gesamtansprechrate wird in der auswertbaren Ansprechpopulation zusammengefasst. Punktschätzungen der Gesamtansprechrate werden mit zugehörigen zweiseitigen 95 %- und 90 %-Konfidenzintervallen basierend auf der genauen Methode berechnet. Nullhypothesen werden mit einer einseitigen Signifikanzgrenze von <math>\alpha = 0,05</math> mittels eines genauen Binomialtests getestet. Der zugehörige p-Wert wird angegeben.</p> <p>Die Häufigkeit (Anzahl und Prozentsatz) der Teilnehmende mit BOR wird durch die unabhängige, verblindete Prüfung (BICR) bewertet und in den folgenden Kategorien zusammengefasst: CR, CRi, CRp, PR (partielle Remission), SD (stabile Erkrankung), PD (Krankheitsprogression), ID (indeterminiert), und NE (nicht auswertbar).</p> <p><b>Sekundäre Zielkriterien:</b></p> <p>Statistische Zusammenfassungen der sekundären Endpunkte werden, sofern zutreffend, für die gesamte Studie berichtet. Die Ergebnisse werden nach Phase und Stratum sowie nach Dosisniveau innerhalb von Stratum 1A und Stratum 1B dargestellt, sofern nicht anders angegeben.</p> <p><u>Effektivität</u></p> <p>Die Effektivitäts-Analysen werden in der <i>Full Analysis Set</i>-Population nach Phase/Stratum und Dosisniveau durchgeführt.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><u>OR nach dem ersten Behandlungszyklus mit Inotuzumab ozogamicin</u></li> </ul> <p>Die Häufigkeit (Anzahl und Prozentsatz) der Teilnehmende mit BOR durch BICR wird in den folgenden Ansprechkategorien zusammengefasst: CR, CRi, CRp, PR, SD, PD, ID und NE. Die Häufigkeit (Anzahl und Prozentsatz) der Teilnehmende, die ein OR (CR, CRi oder CRp) erreichen, wird ebenfalls zusammengefasst. Ein 95 %-Konfidenzintervall für die Gesamtansprechrate wird basierend auf der exakten Methode angegeben.</p> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-------------------|------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                   |                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>MRD-Negativitätsrate</u><br/>Die Anzahl und Prozentsätze der Teilnehmenden mit spezifischen MRD-Niveaus (<math>&lt; 10^{-2}</math>, <math>10^{-3}</math>, <math>10^{-4}</math>, <math>10^{-5}</math>) und MRD-Negativität (<math>&lt; 10^{-4}</math>) werden zusammengefasst. Teilnehmende, die ein MRD-negatives CR/CRi/CRp erreichen, werden ebenfalls erfasst. Die 95 %-Konfidenzintervalle werden bereitgestellt.</li> <li>• <u>Anzahl der Patienten, die nach der Behandlung mit Inotuzumab ozogamicin zu einer HSZT oder CAR-T-Zelltherapie übergehen.</u></li> <li>• <u>Dauer des Ansprechens (DOR)</u><br/>Zeitspanne zwischen dem Erreichen eines Ansprechens (CR, CRi oder CRp) nach Beginn der Studienbehandlung und dokumentiertem Rezidiv oder Tod. Die Analyse umfasst nur Teilnehmende mit CR, CRi oder CRp. Die DOR wird mithilfe der Kaplan-Meier-Methode geschätzt und grafisch dargestellt.</li> <li>• <u>Ereignisfreies Überleben</u><br/>Zeitspanne zwischen dem Beginn der Studienbehandlung und dem ersten Ereignis, einschließlich des Nichterreichens von CR/CRp/CRi (als Ereignis an Tag 0 gewertet), Rezidiv, Tod aus jeglicher Ursache und Zweitmalignitäten. Teilnehmende ohne ein Ereignis am Ende des Follow-ups werden zum Datum der letzten Krankheitsbewertung zensiert. Teilnehmende ohne eine Krankheitsbewertung nach der Behandlung werden zum Datum der ersten Dosis zensiert. Die EFS wird mithilfe der Kaplan-Meier-Methode analysiert und, falls angebracht, grafisch dargestellt. Das mediane EFS wird mit einem zweiseitigen 95 %-Konfidenzintervall angegeben. Zusätzlich wird die Wahrscheinlichkeit, nach 6, 12 und 24 Monaten ereignisfrei zu sein, zusammen mit den entsprechenden 95 %-Konfidenzintervallen dargestellt.</li> <li>• <u>Gesamtüberleben (OS)</u><br/>Zeitspanne zwischen dem Beginn der Studienbehandlung und dem Tod. Patientinnen und Patienten, deren Tod nicht festgestellt wurde, werden mit dem letzten bekannten Lebensdatum zensiert. Das Gesamtüberleben (OS) wird mithilfe der Kaplan-Meier-Methode analysiert und, falls angebracht, grafisch dargestellt. Das mediane OS wird mit einem zweiseitigen 95 %-Konfidenzintervall angegeben. Die Überlebensrate sowie das entsprechende 95 %-Konfidenzintervall zu klinisch relevanten Zeitpunkten werden ebenfalls angegeben.</li> <li>• <u>Kumulative Inzidenz von Nicht-Ansprechen oder Rezidiv (CIR)</u><br/>Die kumulative Inzidenz von Nichtansprechen oder Rezidiv (CIR) ist definiert als die kumulative Wahrscheinlichkeit des Nichtansprechens oder Rezidivs, wobei die Zeit zwischen Beginn der Studienbehandlung und dem Rezidiv berechnet wird, konkurrierende Ereignisse berücksichtigt werden und Nichtansprecher als Ereignis am Tag 0 einbezogen werden. Der Tod ohne Rezidiv wird als konkurrierendes Ereignis betrachtet. Die kumulative Inzidenz und ihr Standardfehler werden nach der Methode von Gray geschätzt.</li> </ul> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-------------------|------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                   |                  | <p><u>Sicherheit</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Therapiebedingte Mortalität (TD)</u><br/>Todesfälle, die auf die Therapie mit Inotuzumab ozogamicin zurückzuführen sind, werden zusammengefasst. Die Anzahl und der Prozentsatz der Todesfälle werden nach Ursache tabellarisch dargestellt. Todesfälle während der Behandlung, innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Dosis und nach mehr als 30 Tagen nach der letzten Dosis werden separat ausgewiesen.</li> <li>• <u>Auftreten von hepatischer VOD/SOS</u><br/>Auftreten von VOD/SOS während oder nach der Therapie mit Inotuzumab ozogamicin wird zusammengefasst.</li> <li>• <u>Kumulative Inzidenz nicht-rezidivbedingter Mortalität</u><br/>Die kumulative Inzidenz der nicht-rezidivbedingten Mortalität wird definiert als die kumulative Wahrscheinlichkeit einer nicht-rezidivbedingten Mortalität, wobei die Zeitspanne zwischen dem Beginn der Studienbehandlung und dem Tod aufgrund anderer Ursachen als rückfällige oder refraktäre Leukämie oder Lymphom berechnet wird, unter Berücksichtigung konkurrierender Ereignisse. Die kumulative Inzidenz und deren Standardfehler werden mithilfe der Gray-Methode geschätzt.</li> </ul> <p><u>Pharmakokinetische/Pharmakodynamische Analysen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Serumkonzentrationen von Inotuzumab ozogamicin und unkonjugiertem Calicheamicin</u><br/>Deskriptive Statistiken, darunter N, Mittelwert, Standardabweichung, Prozentsatz der Variationskoeffizienten (% CV), Median, Bereich, geometrischer Mittelwert und geometrischer % CV, werden für die Serumkonzentrationen bereitgestellt. Die Ergebnisse werden nach Kohorte, Dosis, Behandlungszyklus, Tag und nominaler Zeit dargestellt.</li> <li>• <u>Kompartimentelle Modellierung der PK- und PD-Daten</u><br/>PK- und PD-Daten aus dieser Studie können mithilfe von kompartimentellen Modellierungsansätzen analysiert und möglicherweise mit Daten aus anderen Studien zusammengeführt werden, um Zusammenhänge zwischen der Inotuzumab ozogamicin-Exposition und Biomarkern oder bedeutenden Sicherheits- und/oder Wirksamkeitsendpunkten zu untersuchen. Die Ergebnisse dieser Modellierungsanalysen, falls durchgeführt, werden separat vom klinischen Studienbericht veröffentlicht.</li> </ul> <p><u>Weitere Analysen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Anti-Drug-Antikörper (ADA)</u><br/>Die Anzahl und der Prozentsatz der Patienten, die positiv auf ADA testen, werden in der <i>Full Analysis Set</i>-Population nach Phase/Stratum und Dosisniveau tabellarisch dargestellt.</li> <li>• <u>Zusammengefasste Endpunkte in der pharmakodynamischen Analysepopulation</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Zusammenhang zwischen Gesamtansprechraten und CD22-Expressionsniveaus sowie WBC.</li> <li>○ Zusammenhang zwischen Gesamtansprechraten und CD22-Sättigungskinetik.</li> <li>○ Zusammenhang zwischen Gesamtansprechraten und</li> </ul> </li> </ul> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum                                                          | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-------------------|---------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                   |                                                                           | <p>Calicheamicin-Sensitivität.</p> <p><b>Generelle Methoden</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Analysen für binäre Endpunkte</u><br/>Binäre Endpunkte (Ansprechraten) werden als Anteil mit exakten, zweiseitigen 95 %- und 90 %-Konfidenzintervallen dargestellt.</li> <li>• <u>Analysen für kontinuierliche Endpunkte</u><br/>Die deskriptiven Statistiken für kontinuierliche Variablen umfassen Gesamtzahlen, Mittelwert, Median, Standardabweichung (SD), Bereich und Interquartilsbereich (IQR).</li> <li>• <u>Analysen für kategoriale Endpunkte</u><br/>Kategoriale Variablen werden als Häufigkeiten und Prozentsätze dargestellt. Sofern nicht anders angegeben, wird bei der Berechnung von Anteilen die fehlende Kategorie berücksichtigt. Daher wird die Anzahl der fehlenden Beobachtungen in den Nenner einbezogen und als separate Kategorie dargestellt.</li> <li>• <u>Ereigniszeitanalysen</u><br/>Die Ereigniszeit-Endpunkte (EFS, OS, DOR) werden unter Verwendung der Kaplan-Meier-Methode oder der Methode der konkurrierenden Risiken für kumulative Inzidenzfunktionen analysiert, sofern die Zeit bis zur Krankheitstransformation als Endpunkt berücksichtigt wird. Die kumulative Inzidenz und ihr Standardfehler werden mit der Gray-Methode geschätzt.<br/>Bei Anwendung der Kaplan-Meier-Methode werden Medianzeiten und Quartile mit zugehörigen zweiseitigen 95 %-Konfidenzintervallen auf der Grundlage der linearen Brookmeyer-Crowley-Transformationsmethode angegeben, wobei davon ausgegangen wird, dass keine Gleichheit zwischen den beobachteten Überlebenszeiten besteht. Wenn die Medianzeiten zum Zeitpunkt der Analyse noch nicht erreicht sind, werden die Überlebensraten zu dem spezifischen Zeitpunkt zusammen mit dem zugehörigen zweiseitigen 95 %-Konfidenzintervallen auf der Grundlage der Greenwood-Formel angegeben.</li> </ul> <p><b>Fehlende Daten:</b><br/>Der Ausgangswert wird als der letzte nicht fehlende Wert vor der ersten Dosis definiert, sofern nicht ausdrücklich anders angegeben.<br/>Unvollständige Datumsangaben werden wie folgt behandelt:<br/>Sind Monat und Jahr vorhanden, der Tag jedoch nicht, wird das Datum auf den 15. des Monats gesetzt. Fehlt der Monat, wird er auf Juni gesetzt.<br/>Andere Ergänzungen fehlender Daten werden nicht durchgeführt.</p> |
| 12                | Studienteilnehmerfluss (inklusive Flow-Chart im Anschluss an die Tabelle) | <p><b>Verteilung der Teilnehmenden</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. <u>Registrierung</u>: Insgesamt wurden 85 Teilnehmende in die Studie aufgenommen.</li> <li>2. <u>Nicht erfüllte Eignungskriterien</u>: Von den 85 registrierten Teilnehmenden erfüllten 2 Teilnehmende die Eignungskriterien nicht.</li> </ol>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|-------------------|------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                   |                  | <p><u>Stratum 1A</u></p> <p>3. <u>Geeignete Teilnehmende</u>: 25 Teilnehmende erfüllten die Eignungskriterien und wurden in Stratum 1A eingeschlossen.</p> <p>4. <u>Behandlung</u>: 25 Teilnehmende erhielten die Studienbehandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 12 Teilnehmende erhielten die Studienbehandlung in Dosisstufe 1 (1,4 mg/m<sup>2</sup>/Zyklus).</li> <li>○ 13 Teilnehmende erhielten die Studienbehandlung in Dosisstufe 2 (1,8 mg/m<sup>2</sup>/Zyklus).</li> </ul> <p>5. <u>Abbruch der Behandlung</u>: 19 Teilnehmende brachen die Behandlung ab:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 18 Teilnehmende verstarben.</li> <li>○ 1 Teilnehmender ging der Nachbeobachtung verloren.</li> </ul> <p>6. <u>Studienabschluss</u>: 6 Teilnehmende schlossen die Behandlung und Follow-Up-Phase erfolgreich ab.</p> <p><u>Phase-2-Kohorte</u></p> <p>3. <u>Geeignete Teilnehmende</u>: 28 Teilnehmende erfüllten die Eignungskriterien und wurden in die Phase-2-Kohorte eingeschlossen.</p> <p>4. <u>Behandlung</u>: 28 Teilnehmende erhielten die Studienbehandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 27 Teilnehmende erhielten die Studienbehandlung in Dosisstufe 2 (1,8 mg/m<sup>2</sup>/Zyklus).</li> <li>○ 1 Teilnehmender erhielt versehentlich eine Studienbehandlung in Dosisstufe 1 (1,4 mg/m<sup>2</sup>/Zyklus).</li> </ul> <p>5. <u>Abbruch der Behandlung</u>: 19 Teilnehmende brachen die Behandlung ab:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 17 Teilnehmende verstarben.</li> <li>○ 2 Teilnehmende gingen der Nachbeobachtung verloren.</li> </ul> <p>6. <u>Studienabschluss</u>: 6 Teilnehmende schlossen die Behandlung erfolgreich ab:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 1 Teilnehmender schloss die 3-jährige Follow-Up-Phase ab.</li> <li>○ 2 Teilnehmende verblieben bis zum Datenschnitt in der Follow-Up-Phase.</li> </ul> <p><u>Stratum 1B</u></p> <p>3. <u>Geeignete Teilnehmende</u>: 30 Teilnehmende erfüllten die Eignungskriterien und wurden in Stratum 1B eingeschlossen.</p> <p>4. <u>Behandlung</u>: 30 Teilnehmende erhielten die Studienbehandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 4 Teilnehmende erhielten 1,1 mg/m<sup>2</sup>/Zyklus der Studienbehandlung in Kombination mit dem mod. UKALL-R3 Regime</li> </ul> |



| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum                                                                                                   | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                   |                                                                                                                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 6 Teilnehmende erhielten die deeskalierte Dosis der Studienbehandlung (0,8 mg/m<sup>2</sup>/Zyklus) in Kombination mit dem mod. Regime.</li> <li>○ 1 Teilnehmender erhielt versehentlich die falsche Dosierung (1,8 mg/m<sup>2</sup>/Zyklus; 1,3 mg/m<sup>2</sup> gesamt) anstatt der deeskalierten Dosis.</li> <li>○ 6 Teilnehmende erhielten 1,1 mg/m<sup>2</sup>/Zyklus der Studienbehandlung in Kombination mit dem angepassten Regime (reduzierte Dexamethasondosis auf 10 mg/m<sup>2</sup>/Tag).</li> <li>○ 3 Teilnehmende erhielten 1,4 mg/m<sup>2</sup>/Zyklus der Studienbehandlung in Kombination mit dem angepassten Regime.</li> <li>○ 10 Teilnehmende erhielten 1,8 mg/m<sup>2</sup>/Zyklus der Studienbehandlung in Kombination mit dem angepassten Regime.</li> </ul> <p>5. <u>Abbruch der Behandlung</u>: 13 Teilnehmende brachen die Behandlung ab:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 12 Teilnehmende verstarben.</li> <li>○ 1 Teilnehmender ging der Nachbeobachtung verloren.</li> </ul> <p>6. <u>Studienabschluss</u>: 6 Teilnehmende schlossen die Behandlung erfolgreich ab:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 17 Teilnehmende verblieben bis zum Datenschnitt in der Follow-Up-Phase.</li> </ul> |
| 13                | Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Studienteilnehmer und der (Nach-) Beobachtung | <p><b>Zeitraum der Studienaufnahme</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Daten Cut-off: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Stratum 1A: 30. September 2022</li> <li>○ Phase-2-Kohorte: 07. Oktober 2022</li> <li>○ Stratum 1B: 21. Oktober 2022</li> <li>○ sCSR: 31. Juli 2025</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Studienbehandlung und Follow-Up</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mediane Anzahl der Behandlungszyklen <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Stratum 1A: 2 (Spanne: 1-4)</li> <li>○ Phase-2-Kohorte: 2 (Spanne 1-4)</li> <li>○ Stratum 1B: 1 (Spanne 1-3)</li> </ul> </li> </ul> <p>Alle Patientinnen und Patienten sollen für maximal 3 Jahre nach der Aufnahme in die Studie nachbeobachtet werden, einschließlich der langfristigen Nachbeobachtungsphase (Überleben, Therapie-bezogene Nebenwirkungen, Remissionsstatus, Durchführung von HSZT und/oder anderen Nachbehandlungsstrategien).</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| 14                | Studienteilnehmercharakteristika zu Studienbeginn ( <i>Baseline</i> Charakteristika)                               | <p><b>Stratum 1A</b></p> <p><u>Demografische Daten</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anzahl der Patientinnen und Patienten: 25</li> <li>• Geschlecht: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Männlich: 17 (68,0 %)</li> <li>○ Weiblich: 8 (32,0 %)</li> </ul> </li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-------------------|------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                   |                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Alter (Jahre): <ul style="list-style-type: none"> <li>1 bis &lt; 2: 1 (4,0 %)</li> <li>2 bis &lt; 6: 1 (4,0 %)</li> <li>6 bis &lt; 12: 12 (48,0 %)</li> <li>12 bis &lt; 18: 11 (44,0 %)</li> <li>Median (min, max): 11,00 (1, 16)</li> <li>Mittelwert (SD): 10,48 (3,98)</li> </ul> </li> </ul> <p><u>Körperliche Merkmale</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Körperoberfläche (KOF; m<sup>2</sup>): <ul style="list-style-type: none"> <li>Median (min, max): 1,22 (1, 2)</li> <li>Mittelwert (SD): 1,25 (0,42)</li> </ul> </li> </ul> <p><u>Baseline Diagnose</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Erstes Rezidiv einer B-Vorläufer-ALL nach alloHSZT: 7 (28 %)</li> <li>Refraktäre B-Vorläufer-ALL: 5 (20 %)</li> <li>Zweites oder späteres Rezidiv einer B-Vorläufer-ALL: 13 (52 %)</li> </ul> <p><u>Klinische und diagnostische Merkmale</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>WBC (10<sup>9</sup>/l): <ul style="list-style-type: none"> <li>&lt; 100: 25 (100,0 %)</li> <li>≥ 100: 0</li> <li>Median (min, max): 2,30 (0, 17)</li> <li>Mittelwert (SD): 3,06 (3,54)</li> </ul> </li> <li>Lansky-Score für Alter ≤16 Jahre: <ul style="list-style-type: none"> <li>≤ 60: 1 (4.0 %)</li> <li>70: 9 (36.0 %)</li> <li>80: 6 (24.0 %)</li> <li>90: 5 (20.0 %)</li> <li>100: 4 (16 %)</li> </ul> </li> <li>Karnofsky-Score für Alter &gt; 16 Jahre: <ul style="list-style-type: none"> <li>≤ 60: 0 (0 %)</li> <li>70: 0 (0 %)</li> <li>80: 1 (3,3 %)</li> <li>90: 1 (3,3 %)</li> <li>100: 0 (0 %)</li> </ul> </li> <li>Knochenmarkblasten: <ul style="list-style-type: none"> <li>≥ 5 - &lt; 25: 3 (12,0 %)</li> <li>≥ 25 - &lt; 50: 6 (24,0 %)</li> <li>≥ 50: 14 (56,0 %)</li> </ul> </li> <li>Periphere Blastenzahl (x10<sup>6</sup>/l): <ul style="list-style-type: none"> <li>0: 1 (4,0 %)</li> <li>0 – 1.000: 15 (60,0 %)</li> <li>1.000 – 5.000: 8 (32,0 %)</li> <li>5.000 – 10.000: 0 (0 %)</li> <li>10.000: 0 (0 %)</li> </ul> </li> </ul> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|-------------------|------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                   |                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Nicht erfasst: 1 (4,0 %)</li> <li>○ Median (min, max): 329,5 (0, 2956)</li> <li>• Anteil CD22<sup>+</sup> Blasten im peripheren Blut (%): <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Median (min, max): 10,95 (0, 70)</li> <li>○ Mittelwert (SD): 20,46 (22,67)</li> <li>○ <math>\geq 0 - &lt; 5</math>: 10 (40,0 %)</li> <li>○ <math>\geq 5 - &lt; 25</math>: 7 (28,0 %)</li> <li>○ <math>\geq 25</math>: 7 (28,0 %)</li> <li>○ Fehlt: 1 (4,0 %)</li> </ul> </li> <li>• Absolute CD22<sup>+</sup> Zellzahl im peripheren Blut (<math>\times 10^6/l</math>): <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Median (min, max): 149,5 (0, 2950)</li> <li>○ Mittelwert (SD): 729,6 (939,8)</li> <li>○ 0: 1 (4,0 %)</li> <li>○ 0 – 1.000: 15 (60,0 %)</li> <li>○ 1.000 – 5.000: 8 (32,0 %)</li> <li>○ 5.000 – 10.000: 0 (0 %)</li> <li>○ 10.000: 0 (0 %)</li> <li>○ Fehlt: 1 (4,0 %)</li> </ul> </li> <li>• CD22-Expression (MFI): <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Median (min, max): 2949 (505, 8370)</li> <li>○ Mittelwert (SD): 3309 (1996)</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Phase-2-Kohorte</b></p> <p><u>Demografische Daten</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anzahl der Patientinnen und Patienten: 28</li> <li>• Geschlecht: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Männlich: 19 (67,9 %)</li> <li>○ Weiblich: 9 (32,1 %)</li> </ul> </li> <li>• Alter (Jahre): <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 1 bis &lt; 2: 1 (3,6 %)</li> <li>○ 2 bis &lt; 6: 9 (32,1 %)</li> <li>○ 6 bis &lt; 12: 8 (28,6 %)</li> <li>○ 12 bis &lt; 18: 10 (35,7 %)</li> <li>○ Median (min, max): 7,50 (1, 17)</li> <li>○ Mittelwert (SD): 8,50 (4,67)</li> </ul> </li> </ul> <p><u>Körperliche Merkmale</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Körperoberfläche (KOF; m<sup>2</sup>): <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Median (min, max): 0,99 (1, 2)</li> <li>○ Mittelwert (SD): 1,11 (0,42)</li> </ul> </li> </ul> <p><u>Baseline Diagnose</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Erstes Rezidiv einer B-Vorläufer-ALL nach alloHSZT: 6 (21,4 %)</li> <li>• Refraktäre B-Vorläufer-ALL: 6 (21,4 %)</li> <li>• Zweites oder späteres Rezidiv einer B-Vorläufer-ALL: 16 (57,1 %)</li> </ul> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|-------------------|------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                   |                  | <u>Klinische und diagnostische Merkmale</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>WBC (10<sup>9</sup>/l): <ul style="list-style-type: none"> <li>&lt; 100: 27 (96,4 %)</li> <li>≥ 100: 1 (3,6 %)</li> <li>Median (min, max): 2,78 (1, 132)</li> <li>Mittelwert (SD): 10,00 (24,86)</li> </ul> </li> <li>Lansky-Score für Alter ≤16 Jahre: <ul style="list-style-type: none"> <li>≤ 60: 0</li> <li>70: 9 (32,1 %)</li> <li>80: 4 (14,3 %)</li> <li>90: 6 (21,4 %)</li> <li>100: 8 (28,6 %)</li> </ul> </li> <li>Karnofsky-Score für Alter &gt; 16 Jahre: <ul style="list-style-type: none"> <li>≤ 60: 0 (0 %)</li> <li>70: 1 (3,6 %)</li> <li>80: 0 (0 %)</li> <li>90: 0 (0 %)</li> <li>100: 0 (0 %)</li> </ul> </li> <li>Knochenmarkblasten: <ul style="list-style-type: none"> <li>≥ 5 - &lt; 25: 6 (21,4 %)</li> <li>≥ 25 - &lt; 50: 5 (17,9 %)</li> <li>≥ 50: 17 (60,7 %)</li> </ul> </li> <li>Periphere Blastenzahl (x10<sup>6</sup>/l): <ul style="list-style-type: none"> <li>0: 0 (0 %)</li> <li>0 – 1.000: 20 (71,4 %)</li> <li>1.000 – 5.000: 6 (21,4 %)</li> <li>5.000 – 10.000: 0 (0 %)</li> <li>10.000: 2 (7,1 %)</li> <li>Nicht erfasst: 0 (0 %)</li> <li>Median (min, max): 181,0 (1, 15433)</li> </ul> </li> <li>Anteil CD22<sup>+</sup> Blasten im peripheren Blut (%): <ul style="list-style-type: none"> <li>Median (min, max): 6,50 (0, 84)</li> <li>Mittelwert (SD): 21,38 (25,46)</li> <li>≥ 0 – &lt; 5: 13 (46,4 %)</li> <li>≥ 5 – &lt; 25: 4 (14,3 %)</li> <li>≥ 25: 11 (39,3 %)</li> <li>Fehlt: 0 (0 %)</li> </ul> </li> <li>Absolute CD22<sup>+</sup> Zellzahl im peripheren Blut (x10<sup>6</sup>/l): <ul style="list-style-type: none"> <li>Median (min, max): 170,0 (0, 15140)</li> <li>Mittelwert (SD): 1481 (3468)</li> <li>0: 1 (3,6 %)</li> <li>0 – 1.000: 19 (67,9 %)</li> <li>1.000 – 5.000: 6 (21,4 %)</li> <li>5.000 – 10.000: 0 (0 %)</li> <li>10.000: 2 (7,1 %)</li> <li>Fehlt: 0 (0 %)</li> </ul> </li> </ul> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-------------------|------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                   |                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>CD22-Expression (MFI): <ul style="list-style-type: none"> <li>Median (min, max): 2297 (479, 9619)</li> <li>Mittelwert (SD): 2687 (2016)</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Stratum 1B</b></p> <p><u>Demografische Daten</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Anzahl der Patientinnen und Patienten: 30</li> <li>Geschlecht: <ul style="list-style-type: none"> <li>Männlich: 19 (63,3 %)</li> <li>Weiblich: 11 (36,7 %)</li> </ul> </li> <li>Alter (Jahre): <ul style="list-style-type: none"> <li>1 bis &lt; 2: 1 (3,3 %)</li> <li>2 bis &lt; 6: 4 (13,3 %)</li> <li>6 bis &lt; 12: 17 (56,7 %)</li> <li>12 bis &lt; 18: 8 (26,7 %)</li> <li>Median (min, max): 8,50 (1, 17)</li> <li>Mittelwert (SD): 9,47 (4,34)</li> </ul> </li> </ul> <p><u>Körperliche Merkmale</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Körperoberfläche (KOF; m<sup>2</sup>): <ul style="list-style-type: none"> <li>Median (min, max): 1,08 (1, 2)</li> <li>Mittelwert (SD): 1,13 (0,35)</li> </ul> </li> </ul> <p><u>Baseline Diagnose</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Erstes Rezidiv einer B-Vorläufer-ALL nach alloHSZT: 1 (3,3 %)</li> <li>Refraktäre B-Vorläufer-ALL: 8 (26,7 %)</li> <li>Zweites oder späteres Rezidiv einer B-Vorläufer-ALL: 21 (70,0 %)</li> </ul> <p><u>Klinische und diagnostische Merkmale</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>WBC (10<sup>9</sup>/l): <ul style="list-style-type: none"> <li>&lt; 100: 30 (100,0 %)</li> <li>≥ 100: 0 (0 %)</li> <li>Median (min, max): 3,92 (1, 99)</li> <li>Mittelwert (SD): 8,19 (18,17)</li> </ul> </li> <li>Lansky-Score für Alter ≤ 16 Jahre: <ul style="list-style-type: none"> <li>≤ 60: 1 (3,3 %)</li> <li>70: 2 (6,7 %)</li> <li>80: 3 (10,0 %)</li> <li>90: 11 (36,7 %)</li> <li>100: 12 (40,0 %)</li> </ul> </li> <li>Karnofsky-Score für Alter &gt; 16 Jahre: <ul style="list-style-type: none"> <li>≤ 60: 0 (0 %)</li> <li>70: 0 (0 %)</li> <li>80: 1 (3,3 %)</li> <li>90: 1 (3,3 %)</li> <li>100: 0 (0 %)</li> </ul> </li> </ul> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum                                                                                                        | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                   |                                                                                                                         | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Knochenmarkblasten: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <math>\geq 5 - &lt; 25</math>: 7 (23,3 %)</li> <li>○ <math>\geq 25 - &lt; 50</math>: 5 (16,7 %)</li> <li>○ <math>\geq 50</math>: 18 (60,0 %)</li> </ul> </li> <li>• Periphere Blastenzahl (<math>\times 10^6/l</math>): <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 0: 3 (10,0 %)</li> <li>○ 0 – 1.000: 14 (46,7 %)</li> <li>○ 1.000 – 5.000: 5 (16,7 %)</li> <li>○ 5.000 – 10.000: 1 (3,3 %)</li> <li>○ 10.000: 6 (20,0 %)</li> <li>○ Not Reported: 1 (3,3 %)</li> <li>○ Median (min, max): 217,0 (0, 77755)</li> </ul> </li> <li>• Anteil CD22<sup>+</sup> Blasten im peripheren Blut (%): <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Median (min, max): 14,55 (0, 93)</li> <li>○ Mittelwert (SD): 23,30 (30,16)</li> <li>○ <math>\geq 0 - &lt; 5</math>: 12 (40,0 %)</li> <li>○ <math>\geq 5 - &lt; 25</math>: 8 (26,7 %)</li> <li>○ <math>\geq 25</math>: 8 (26,7 %)</li> <li>○ Fehlt: 2 (6,7 %)</li> </ul> </li> <li>• Absolute CD22<sup>+</sup> Zellzahl im peripheren Blut (<math>\times 10^6/l</math>): <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Median (min, max): 211,0 (0, 77211)</li> <li>○ Mittelwert (SD): 5625 (14874)</li> <li>○ 0: 3 (10,0 %)</li> <li>○ 0 – 1.000: 14 (46,7 %)</li> <li>○ 1.000 – 5.000: 6 (20,0 %)</li> <li>○ 5.000 – 10.000: 1 (3,3 %)</li> <li>○ 10.000: 5 (16,7 %)</li> <li>○ Fehlt: 1 (3,3 %)</li> </ul> </li> <li>• CD22-Expression (MFI): <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Median (min, max): 1691 (359, 7003)</li> <li>○ Mittelwert (SD): 1943 (1419)</li> </ul> </li> </ul> |
| 15                | Äquivalenz der Gruppen bei <i>Baseline</i> und statistische Methoden zur Kontrolle der Unterschiede bei <i>Baseline</i> | Es handelte sich um eine einarmige Studie.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum                                                                       | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 16                | Anzahl der ausgewerteten Probanden/Studienteilnehmer                                   | <p><b>Ausgewertete Studienteilnehmende:</b></p> <p><u>Stratum 1A</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patientinnen und Patienten aus Stratum 1A (n = 25) wurden in die folgenden Analysegruppen aufgenommen: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Full Analysis Set: 25</li> <li>○ Dosiseskulation-Analysegruppe: 23</li> <li>○ PD-Analysegruppe: 25</li> <li>○ PK-Analysegruppe: 25</li> </ul> </li> </ul> <p><u>Phase-2-Kohorte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patientinnen und Patienten aus der Phase-2-Kohorte (n = 28) wurden in die folgenden Analysegruppen aufgenommen: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Full Analysis Set: 28</li> <li>○ Ansprech-Analysegruppe: 28</li> <li>○ PD-Analysegruppe: 28</li> <li>○ PK-Analysegruppe: 28</li> </ul> </li> </ul> <p><u>Stratum 1B</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patientinnen und Patienten aus Stratum 1B (n = 30) wurden in die folgenden Analysegruppen aufgenommen: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Full Analysis Set: 30</li> <li>○ Dosiseskulation-Analysegruppe: 26</li> <li>○ PD-Analysegruppe: 30</li> <li>○ PK-Analysegruppe: 30</li> </ul> </li> </ul> |
| 17                | Zusammenfassung Ergebnisse und Schätzmethoden                                          | Die Ergebnisse der Zielkriterien werden in Abschnitt 4.3.2.3.3 dargestellt.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| 18                | Zusätzliche Analysen                                                                   | Nicht zutreffend.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| 19                | Zusammenfassung unerwünschte Ereignisse                                                | Die Ergebnisse der unerwünschten Ereignisse werden in Abschnitt 4.3.2.3.3.1.3 dargestellt.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Diskussion</b> |                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| 20                | Interpretation der Ergebnisse (z. B. kausale Zusammenhänge, Genauigkeit der Anwendung) | Die Interpretation der Ergebnisse wird in Abschnitt 4.4 dargestellt.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| 21                | Generalisierbarkeit (z. B. Compliance-Raten, spezifische Einstellungen)                | <p>Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext wird in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 dargestellt.</p> <p>Die Beteiligung deutscher Studienzentren ermöglicht eine hohe Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.</p> <p>Insgesamt lässt sich feststellen, dass die Studienpopulation, die erhobenen patientenrelevanten Endpunkte sowie die eingesetzten Therapien und Begleitbehandlungen die klinische Versorgungsrealität widerspiegeln. Damit bieten die Ergebnisse der Studie eine solide Grundlage für die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext bei Kindern und Jugendlichen mit r/r B-Vorläufer-ALL.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |

| Item <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Charakteristikum      | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                            |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 22                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Bewertung der Evidenz | Aufgrund ihres einarmigen, offenen, prospektiven Studiendesigns ohne Vergleichsgruppe entspricht die ITCC-059-Studie gemäß dem 5. Kapitel der VerfO §5, Abs. 6 einer Evidenzstufe IV (Fallserien und andere nicht vergleichende Studien) (4). |
| <p><b>a: nach TREND 2004 (Des Jarlais <i>et al.</i>, 2004)</b></p> <p><b>Quelle:(45, 59, 95)</b></p> <p>ADA: Anti-Drug-Antikörper; ALL: Akute Lymphatische Leukämie; ALT: Alanin-Aminotransferase; ASP: Asparaginase; AST: Aspartat-Aminotransferase; BICR: Verblindete unabhängige zentrale Bewertung; BOR: Bestes Gesamtansprechen; CBA: Chromosomenbandenanalyse; CD22: <i>Cluster of Differentiation 22</i>; CIR: Kumulative Inzidenz des Nichtansprechens oder Rezidiv; CR: Komplette Remission; CRi: Komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Regeneration; CRp: Komplette Remission mit unvollständiger Erholung der Blutplättchen; CTCAE: <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>; CTFG: <i>Clinical Trial Facilitation Group</i>; DLBCL: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; DLT: Dosislimitierende Toxizität; DNTT: DNA-Nukleotidyltransferase; DOR: Dauer des Ansprechens; eCRF: Elektronisches Fallberichtsformular; EFS: Ereignisfreies Überleben; EMA: Europäische Arzneimittelagentur; FDA: <i>Food and Drug Administration</i>; FISH: Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung; GCSF: Granulozyten-Koloniestimulierender Faktor; GFR: Glomeruläre Filtrationsrate; ggf.: gegebenenfalls; GvHD: <i>Graft-versus-Host Disease</i>; HSZT: Hämatopoetische Stammzelltransplantation; ID: Indeterminiert; IQR: Interquartilsabstand; ITCC-Konsortium: Konsortium für Innovative Therapien bei Kindern und Jugendlichen mit Krebs; IUP: Intrauterinpeessar; IUS: Hormonfreisetzendes Intrauterinpeessar; KOF: Körperoberfläche; LLN: Untere Grenze des Normalwerts; MFI: Mittlere Fluoreszenzintensität; MRD: Minimale Resterkrankung; MTD: Maximale verträgliche Dosis; MUGA-Scan: Multigated Akquisitions-Scan; NE: Nicht auswertbar; NHL: Non-Hodgkin-Lymphom; OR: Gesamtansprechen; OS: Gesamtüberleben; PCR: Polymerase-Kettenreaktion; PD(1): Krankheitsprogression; PD(2): Pharmakodynamik; PEG: Polyethylenglykol; PK: Pharmakokinetik; PMBCL: Primäres mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom; PR: Partielles Ansprechen; r/r: Rezidiert/Refraktär; RP2D: Empfohlene Dosis für Phase-2; sCSR: Supplemental Clinical Study Report; SD: Stabile Erkrankung; SPD: Summe der Produkte der Durchmesser; ULN: Obere Grenze des Normalwerts; VHR: Sehr hohes Risiko (<i>Very High Risk</i>); VOD/SOS: Veno-okklusive Erkrankung/Sinusoidales Obstruktionssyndrom; WBC: Mediane Leukozytenzahl; z. B.: zum Beispiel; ZNS: Zentrales Nervensystem</p> |                       |                                                                                                                                                                                                                                               |



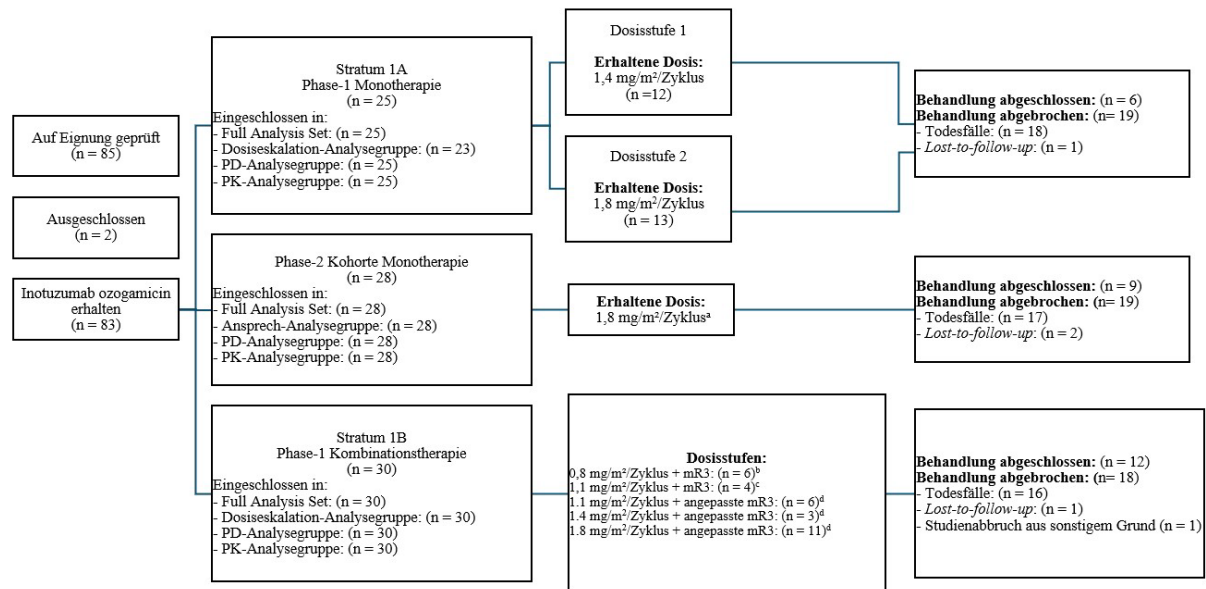


Abbildung 4-13: Patientenfluss der Studie ITCC-059

PD: Pharmakodynamik; PK: Pharmakokinetik, mR3: Dexamethason 20 mg/m<sup>2</sup>/Tag, aufgeteilt in 2 Dosen (maximale Dosis 40 mg/Tag), an den Tagen 1 – 5 und 15 – 19, kombiniert mit wöchentlichem Vincristin (4 Gaben); Angepasstes mR3: Entspricht dem mR3-Schema, jedoch mit einer um 50 % reduzierten Dexamethason-Dosis.

<sup>a</sup> 1 Teilnehmer erhielt versehentlich eine reduzierte Dosis von 1,4 mg/m<sup>2</sup>/Zyklus.

<sup>b</sup> 1 Teilnehmer erhielt versehentlich eine reduzierte Dosis von 1,8 mg/m<sup>2</sup>/Zyklus.

<sup>c</sup> Da 2 von 4 Teilnehmende auf der Dosierungsstufe von 1,1 mg/m<sup>2</sup>/Zyklus DLTs entwickelten, wurde die Dosis von Inotuzumab ozogamicin gemäß Protokoll Amendment v4.0 auf 0,8 mg/m<sup>2</sup>/Zyklus reduziert. Während dieser Zeit wurden 6 Teilnehmende mit einer Kombination aus 0,8 mg/m<sup>2</sup>/Zyklus und mR3 behandelt. Ein Teilnehmender, der ursprünglich für die Dosierungsstufe von 0,8 mg/m<sup>2</sup>/Zyklus vorgesehen war, erhielt jedoch aufgrund eines Fehlers des Studienzentrums fälschlicherweise eine Dosis von 1,8 mg/m<sup>2</sup>/Zyklus. Daher wurde dieser Teilnehmende in den Tabellen der Gruppe mit 1,8 mg/m<sup>2</sup>/Zyklus zugeordnet. Die tatsächlich verabreichte Gesamtdosis bei diesem Teilnehmenden betrug 1,3 mg/m<sup>2</sup>, wobei 0,8 mg/m<sup>2</sup> am ersten Tag des ersten Zyklus und 0,5 mg/m<sup>2</sup> am achten Tag verabreicht wurden. Die Dosis am 15. Tag wurde nicht verabreicht, da der Fehler zu diesem Zeitpunkt erkannt wurde.

<sup>d</sup> Die Dosis von Inotuzumab ozogamicin im ersten Zyklus wieder auf 1,1 mg/m<sup>2</sup> erhöht. Sechs Teilnehmende erhielten Inotuzumab ozogamicin in Kombination mit einer reduzierten Dosis Dexamethason von 10 mg/m<sup>2</sup>/Tag („angepasstes mR3“). Anschließend erhielten 3 Teilnehmende Inotuzumab ozogamicin mit 1,4 mg/m<sup>2</sup>/Zyklus in Kombination mit dem angepassten mR3. Schließlich wurden 10 Teilnehmende mit Inotuzumab ozogamicin in einer Dosis von 1,8 mg/m<sup>2</sup> pro Zyklus zusammen mit dem angepassten mR3 behandelt. Insgesamt wurden 19 Teilnehmende mit der reduzierten Dosis Dexamethason behandelt.

Tabelle 4-87 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie INO-Ped-ALL-1

| Item <sup>a</sup>  | Charakteristikum                                                                 | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|--------------------|----------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Studienziel</b> |                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| 1                  | Titel, Zusammenfassung                                                           | <p><b>Titel:</b></p> <p>Eine Phase-I-Studie zu Inotuzumab Ozogamicin als Monotherapie für pädiatrische Patientinnen und Patienten in Japan mit rezidivierender/refraktärer CD22-positiver Akuter Lymphatischer Leukämie.</p> <p><b>Zusammenfassung:</b></p> <p>Inotuzumab ozogamicin ist ein Antikörper-Wirkstoff-Konjugat, das speziell für die Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CD22-positiver ALL zugelassen ist. In klinischen Studien hat es vielversprechende Ergebnisse gezeigt, insbesondere in Bezug auf die Wirksamkeit bei dieser schwer behandelbaren Erkrankung. Allerdings fehlen bislang Daten zur Sicherheit, Verträglichkeit, PK und Wirksamkeit dieses Medikaments bei japanischen pädiatrischen Patientinnen und Patienten. Ziel dieser Studie ist es, diese Parameter systematisch bei japanischen pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CD22-positiver ALL zu erfassen. Ein weiterer Schwerpunkt liegt auf der Bestimmung der optimalen klinischen Dosis für diese Patientengruppe.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| 2                  | Wissenschaftlicher Hintergrund des Studiendesigns und Erläuterung der Rationalen | <p><b>Wissenschaftlicher Hintergrund und Rationale:</b></p> <p>Inotuzumab ozogamicin ist ein intravenös verabreichtes, antikörpergerichtetes Chemotherapeutikum, das aus einem humanisierten IgG4-Antikörper (G544) besteht, der kovalent an ein halbsynthetisches Derivat von Calicheamicin (CalichDMH) gebunden ist. Inotuzumab ozogamicin ist dabei gegen das CD22-Antigen gerichtet, welches bei der B-ALL, einschließlich auf der Oberfläche der leukämischen B-Zell-Blasten in der überwiegenden Mehrheit der Patientinnen und Patienten (&gt; 90 %) exprimiert ist. Es wird für die Behandlung von B-Zell-Malignomen wie NHL und ALL entwickelt und ist in Japan, Europa, der Schweiz und den Vereinigten Staaten für erwachsene Patientinnen und Patienten mit r/r CD22-positiver B-ALL zugelassen.</p> <p>In den letzten Jahren wurden bedeutende Fortschritte in der Behandlung der pädiatrischen ALL erzielt, mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von über 80 % bei neu diagnostizierter pädiatrischer ALL. Dennoch erleiden jährlich etwa 90 bis 100 Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter pädiatrischer ALL ein erstes Rezidiv. Patientinnen und Patienten mit einem ersten frühen Rezidiv haben dabei eine schlechte Prognose, die sich in einer Remissionsinduktionsrate von 50–70 % und einem EFS von etwa 20 % darstellt. Für diese Patientengruppe gibt es keine etablierte erste Salvage-Therapie als Standardbehandlung. Patientinnen und Patienten mit mehrfachen Rückfällen nach dem ersten Rezidiv haben eine noch schlechtere Prognose. In dieser Population kann ein Langzeitüberleben derzeit nicht erwartet werden, da es keine etablierte zweite Salvage-Therapie für diese Patientinnen und Patienten gibt.</p> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum                                                                                                                                                                                             | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                   |                                                                                                                                                                                                              | <p>Nach aktuellem Stand ist die Heilung von pädiatrischen ALL-Patientinnen und Patienten mit einem frühen ersten Rezidiv sowie einem zweiten oder weiteren Rezidiv allein mit einer Standard-Chemotherapie eine große Herausforderung. Denn für diese Patientinnen und Patienten (wenn geeignet) ist darüber hinaus in der Regel eine HSZT erforderlich. Mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von etwa 20 % sind die Ergebnisse nach einer HSZT, während der Patient sich nicht in Remission befindet, jedoch schlecht. Es wurde jedoch gezeigt, dass der Ausgang der HSZT mit dem Status der MRD im Zusammenhang steht. Um das Langzeitüberleben der Patientinnen und Patienten mit einer rezidivierter oder refraktärer B-Zell-ALL zu verbessern ist es notwendig die HSZT zeitnah nach Erreichen der MRD-Negativität durch Re-Induktion durchzuführen. Da die Remissionsraten mit den derzeit verfügbaren Re-Induktions-Chemotherapie-Regimen gering sind, besteht ein Bedarf an neuen Medikamenten, um bei diesen Patientinnen und Patienten eine effektive Re-Induktion zu ermöglichen.</p> <p>In Japan erhielt Pfizer die Zulassung für Inotuzumab ozogamicin zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit rezidivierter oder refraktärer CD22-positiver ALL. Obwohl Inotuzumab ozogamicin gute Ergebnisse bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit CD22-positiver rezidivierender/refraktärer ALL zeigte, liegen keine Daten zur Verträglichkeit, Sicherheit, PK und Wirksamkeit von Inotuzumab ozogamicin bei japanischen pädiatrischen Patientinnen und Patienten vor. Ziel der vorliegenden Studie ist, die Sicherheit und Verträglichkeit von Inotuzumab ozogamicin bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit rezidivierter/refraktärer CD22-positiver ALL zu bewerten, die klinisch empfohlene Dosis zu bestimmen und das pharmakokinetische Profil des Medikaments in dieser Patientengruppe zu untersuchen.</p> <p><b>Studiendesign</b></p> <p>Bei dieser Studie handelt es sich um eine einarmige, offene multizentrische Studie zur Bewertung der Sicherheit, Verträglichkeit, des PK-Profiles und der vorläufigen Wirksamkeit von Inotuzumab ozogamicin bei Patientinnen und Patienten im Alter zwischen 1 bis 17 Jahren mit r/r CD22-positiver B-ALL.</p> |
| <b>Methoden</b>   |                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| 3                 | Probanden/Studienteilnehmende [z. B. Einschlusskriterien, Ausschlusskriterien, <i>sampling</i> Methode (Stichprobennahme, Studienorte), Rekrutierungsaufbau (Vorgehensweise), Studienorganisation (Setting)] | <p><b>Einschlusskriterien:</b></p> <p>Die Patientinnen und Patienten müssen nachfolgende Kriterien erfüllen, um in die Studie eingeschlossen zu werden:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Rezidierte oder refraktäre CD22-positive ALL (<math>\geq 5\%</math> Blasten im Knochenmark, nach morphologischer Bewertung) oder rezidiertes oder refraktäres CD22-positives lymphoblastisches Lymphom mit Knochenmarkbeteiligung (<math>\geq 5\%</math> Lymphoblasten, nach morphologischer Bewertung).</li> <li>2. Ph<sup>+</sup> ALL-Patientinnen und Patienten müssen bei einer Behandlung mit mindestens einem Tyrosinkinase-Inhibitor der 2. oder 3. Generation und einer standardisierter</li> </ol>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-------------------|------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                   |                  | <p>multimodalen Induktionstherapie nicht angesprochen haben.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>3. Patientinnen und Patienten mit einem späten Rezidiv nach der ersten Induktionstherapie, die als schlechte Kandidaten für eine Wiederaufnahme der Behandlung mit der ersten Therapie gelten.</li> <li>4. Patientinnen und Patienten im Alter von 1 bis 17 Jahren (&lt; 18 Jahre) zum Zeitpunkt der informierten Einwilligung.</li> <li>5. Karnofsky-Performance-Status von 60 % bis 100 % für Patientinnen und Patienten <math>\geq 17</math> Jahre oder Lansky-Performance-Status von 60 % bis 100 % für Patientinnen und Patienten <math>\leq 16</math> Jahre.</li> <li>6. Ausreichende Leberfunktion, einschließlich eines Gesamtserum-Bilirubins <math>\leq 1,5 \times \text{ULN}</math>, es sei denn, es handelt sich um Patientinnen und Patienten mit einem dokumentierten Gilbert-Syndrom, außerdem AST und ALT <math>\leq 2,5 \times \text{ULN}</math>. Wenn Leberfunktionsanomalien als tumorbedingt angesehen werden, muss das Gesamtserum-Bilirubin <math>\leq 2 \times \text{ULN}</math> und AST/ALT <math>\leq 2,5 \times \text{ULN}</math> sein.</li> <li>7. Serumkreatinin <math>\leq 1,5 \times \text{ULN}</math> oder geschätzte Kreatinin-Clearance von <math>\geq 40 \text{ ml/min}</math> nach der standardmäßigen Berechnungsmethode des Studienzentrums.</li> <li>8. Schwangere, stillende oder potenziell gebärfähige Frauen bzw. potenziell fruchtbare Männer müssen zustimmen, während der Behandlungsdauer und für mindestens 90 Tage nach der letzten Dosis eine hochwirksame Methode der Empfängnisverhütung anzuwenden.</li> <li>9. Nachweis, dass eine Einwilligungserklärung persönlich von dem gesetzlichen Vertreter, wie z. B. den Eltern, unterschrieben und datiert wurde, was darauf hinweist, dass der Teilnehmende über alle relevanten Aspekte der Studie informiert wurde, bevor geplante Visiten, Behandlungspläne, Laboruntersuchungen und andere Studienverfahren durchgeführt werden.</li> <li>10. Patientinnen und Patienten, die in der Lage sind, die geplanten Visiten, dem Behandlungsplan, den Labortests und anderen Studienverfahren ordnungsgemäß nachzukommen.</li> <li>11. Asiatischer Teilnehmende</li> </ol> <p><b>Ausschlusskriterien:</b></p> <p>Patientinnen und Patienten, die mindestens eines der nachfolgenden Kriterien erfüllen, werden nicht in die Studie eingeschlossen:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Isoliertes extramedulläres Rezidiv (d. h. testikulär oder zentralnervös).</li> <li>2. Burkitt-Leukämie oder akute Leukämie mit gemischtem Phänotyp basierend auf den WHO-Kriterien von 2008.</li> <li>3. Aktive ZNS-Leukämie, definiert durch eindeutige morphologische Nachweise von Lymphoblasten in der CSF, sowie die Verwendung von lokal wirkenden, auf das ZNS gerichteten Behandlungen für aktive Erkrankungen zum Zeitpunkt der Studienteilnahme. Symptomatische ZNS-Leukämie (d. h. Hirnnervenlähmungen oder andere</li> </ol> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-------------------|------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                   |                  | <p>signifikante neurologische Funktionsstörungen) zum Zeitpunkt der Studienteilnahme. Prophylaktische intrathekale Medikamente sind kein Ausschlussgrund.</p> <p>4. Vorherige Chemotherapie zum Zeitpunkt der Studienteilnahme mit den folgenden Ausnahmen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zur Reduzierung der zirkulierenden Lymphoblastenzahl oder zur Palliation: Steroide, Hydroxycarbamid oder Vincristin.</li> </ul> <p>5. Vorherige Gabe monoklonaler Antikörper innerhalb von 4 Wochen vor der Studienteilnahme.</p> <p>6. Vorherige Gabe von Rituximab zum Zeitpunkt der Studienteilnahme.</p> <p>7. Vorherige alloHSZT oder andere anti-CD22-Immuntherapien innerhalb von 4 Monaten vor der Studienteilnahme.</p> <p>8. Patientinnen und Patienten, die zum Zeitpunkt der Studienteilnahme eine Immunsuppressionsbehandlung aufgrund von GvHD erhalten. Zum Zeitpunkt der Studienteilnahme dürfen diese Patientinnen und Patienten unter keiner <math>\geq</math> Grad 2 akuten GvHD oder umfangreichen chronischen GvHD leiden.</p> <p>9. Bekannte systemische Vaskulitiden (z.B. Wegener-Granulomatose, Polyarteritis nodosa, systemischer Lupus erythematoses) oder primäre oder sekundäre Immundefizienz (wie HIV-Infektion oder schwere entzündliche Erkrankung).</p> <p>10. Aktive oder chronische Hepatitis B- oder C-Infektion, nachgewiesen durch Hepatitis B-Oberflächenantigen- und Anti-Hepatitis-C-Antikörper-Positivität, oder bekannte Seropositivität für HIV.</p> <p>11. Größere Operationen innerhalb von 4 Wochen vor der Studienteilnahme.</p> <p>12. Instabile oder schwer unkontrollierte Grunderkrankung (z.B. instabile Herzfunktion oder instabile Lungenerkrankung).</p> <p>13. Aktive Krebserkrankungen, außer eines nicht-melanomatischen Hautkrebs, sowie einer berechneten hochgradigen intraepithelialen Plattenepithel-Läsion des Gebärmutterhalses (CIN 2, CIN 3) oder eines lokalisierten Prostatakarzinom, das definitiv mit einer Bestrahlung oder Operation behandelt wurde. Patientinnen und Patienten mit früheren Krebserkrankungen können teilnehmen, solange sie seit <math>\geq 2</math> Jahren kreisfrei sind.</p> <p>14. Eine beeinträchtigte Herzfunktion, gemessen an einer LVEF von <math>&lt; 45</math> % oder einer Klassifikation der kongestiven Herzinsuffizienz nach Modified Ross Heart Failure Classification Klasse <math>\geq 3</math>.</p> <p>15. Patientinnen und Patienten mit aktiven Herzerkrankungen (Modified Ross Heart Failure Classification Klasse <math>\geq 3</math>, beurteilt durch Anamnese und körperliche Untersuchung).</p> <p>16. Myokardinfarkt <math>\leq 6</math> Monate vor der Einschreibung.</p> <p>17. Vorgeschichte chronischer Lebererkrankungen (z. B. Zirrhose).</p> <p>18. Vorgeschichte einer VOD oder eines SOS.</p> <p>19. Verabreichung eines Lebendimpfstoffs <math>\leq 6</math> Wochen vor der Einschreibung.</p> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum                                                                                        | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                   |                                                                                                         | <p>20. Nachweis einer schweren aktiven Infektion (einschließlich Sepsis, Bakteriämie und Fungämie).</p> <p>21. Patientinnen und Patienten, die eine schwere allergische Reaktion oder anaphylaktische Reaktion auf humanisierte monoklonale Antikörper hatten.</p> <p>22. Teilnahme an anderen Studien.</p> <p>23. Jede Bedingung, die nach Urteil des Prüfarztes die Eignung des Patienten, der Patientin für die Teilnahme an dieser Studie beeinträchtigen würde.</p> <p>24. Verabreichungshistorie von Inotuzumab ozogamicin.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| 4                 | Intervention (Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.) | <p><b>Dosierung und Dosisanpassung:</b></p> <p>In dieser Studie wurden 3 bis 6 pädiatrische Patientinnen und Patienten pro Dosisstufe basierend auf dem standardisierten 3+3-Design eingeschlossen, um die Sicherheit und Verträglichkeit von Inotuzumab ozogamicin zu evaluieren.</p> <p><u>Dosisberechnung:</u></p> <p>Die erste Dosis von Inotuzumab ozogamicin wird basierend auf der Körpergröße und dem Gewicht der Patientinnen und Patienten berechnet, die innerhalb von 3 Tagen vor Behandlungsbeginn (Zyklus 1) gemessen werden.</p> <p>Im nachfolgenden sind die 3 angewendeten Dosisstufen genannt:</p> <p><u>Dosisstufe 1 (Startdosis):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Die Dosis beträgt 1,8 mg/m<sup>2</sup> Inotuzumab ozogamicin pro Zyklus.</li> <li>Die Dauer pro Zyklus beträgt 21 Tage für Zyklus 1 und 28 Tage für Zyklus 2 und folgende.</li> <li>Die Verabreichung erfolgt in einem fraktionierten Regime: <ul style="list-style-type: none"> <li>0,8 mg/m<sup>2</sup> am Tag 1</li> <li>0,5 mg/m<sup>2</sup> am Tag 8 und Tag 15</li> </ul> </li> <li>Für Zyklus 2 und folgende wird die Dosis am Tag 1 auf 0,5 mg/m<sup>2</sup> (1.5 mg/m<sup>2</sup>/Zyklus) reduziert, wenn eine CR oder eine CRi nach Zyklus 1 erreicht wurde.</li> </ul> <p><u>Dosisstufe -1:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Die Dosis beträgt 1.4 mg/m<sup>2</sup> Inotuzumab ozogamicin pro Zyklus (80 % der Dosisstufe 1): <ul style="list-style-type: none"> <li>0,6 mg/m<sup>2</sup> am Tag 1</li> <li>0,4 mg/m<sup>2</sup> am Tag 8 und Tag 15</li> </ul> </li> <li>Für Zyklus 2 und folgende wird die Dosis am Tag 1 auf 0,4 mg/m<sup>2</sup> (1.2 mg/m<sup>2</sup>/Zyklus) reduziert, wenn eine CR oder eine CRi nach Zyklus 1 erreicht wurde.</li> <li>Die Dosisstufe -1 wird untersucht, wenn <math>\geq 2</math> der ersten 3 Patientinnen und Patienten oder <math>\geq 3</math> der 6 Patientinnen und Patienten in Dosisstufe 1 DLTs aufweisen.</li> </ul> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-------------------|------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                   |                  | <p><u>Dosisstufe -2:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Die Dosis beträgt 1.1 mg/m<sup>2</sup> Inotuzumab ozogamicin pro Zyklus (80 % der Dosisstufe -1): <ul style="list-style-type: none"> <li>0,5 mg/m<sup>2</sup> am Tag 1</li> <li>0,3 mg/m<sup>2</sup> am Tag 8 und Tag 15</li> </ul> </li> <li>Für Zyklus 2 und folgende wird die Dosis am Tag 1 auf 0,3 mg/m<sup>2</sup> (0.9 mg/m<sup>2</sup>/Zyklus) reduziert, wenn eine CR oder eine CRi nach Zyklus 1 erreicht wurde.</li> <li>Die Dosisstufe -2 wird untersucht, wenn <math>\geq 2</math> der ersten 3 Patientinnen und Patienten oder <math>\geq 3</math> der 6 Patientinnen und Patienten in Dosisstufe -1 DLTs aufweisen.</li> </ul> <p><u>Zusatzinformationen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Dosisstufen unter der Dosisstufe -2 sind nicht geplant, und eine Dosissteigerung über 1,8 mg/m<sup>2</sup>/Zyklus ist ebenfalls nicht vorgesehen, da dies die für erwachsene ALL-Patienten und -Patientinnen genehmigte Dosis übersteigt</li> <li>Eine empfohlene klinische Dosis in dieser Studie wird als die höchste Dosisstufe definiert, bei der <math>\leq 2</math> von 6 Patientinnen und Patienten in Zyklus 1 DLTs aufweisen</li> </ul> <p><b>Verabreichung:</b></p> <p>Die parenterale Gabe von Inotuzumab ozogamicin erfolgt i. v. über einen Zeitraum von 60 min <math>\pm</math> 15 min.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Alle Patienten wurden in Dosisstufe 1 behandelt.</li> <li>Für Patientinnen und Patienten, die möglicherweise eine HSZT durchlaufen, besteht das Risiko einer VOD/SOS, welches mit zunehmender Anzahl der Zyklen steigen kann. Dementsprechend muss die Behandlung mit Inotuzumab ozogamicin auf eine Mindestanzahl von Zyklen beschränkt werden, bei denen die Patientinnen und Patienten einen Nutzen ziehen. Die Behandlung sollte auf bis zu 3 Zyklen beschränkt werden, es sei denn, weitere Behandlungen werden als notwendig erachtet.</li> <li>Ferner ist dabei die Behandlung für Patientinnen und Patienten, die möglicherweise keine HSZT durchlaufen, auf maximal 6 Behandlungszyklen mit Inotuzumab ozogamicin zu beschränken</li> </ul> <p>Zyklus 1 ist für 21 Tage angesetzt, kann jedoch auf 28 Tage verlängert werden, wenn der Teilnehmende eine CR oder CRi erreicht und/oder um die Toxizitätsrecuperation zu ermöglichen. Alle nachfolgenden Zyklen sind 28-Tage-Zyklen. Alle Zyklen können auf bis zu 56 Tage verlängert werden, wenn die "Dosing-Kriterien für den Zyklus 2 und darauffolgende" nicht erfüllt sind.</p> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum                                                                                                                            | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 5                 | Spezifisches Studienziel                                                                                                                    | Das übergeordnete Studienziel ist die Bestimmung der klinisch empfohlenen Dosis von Inotuzumab ozogamicin für pädiatrische Patientinnen und Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CD22-positiver ALL, basierend auf DLTs, allgemeiner Sicherheit, Wirksamkeit und Pharmakokinetik.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| 6                 | Zielkriterien (z. B. primäre- und sekundäre Endpunkte, Methoden zur Datengewinnung, ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten) | <p><b>Endpunkte:</b></p> <p><u>Primäre Endpunkte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Inzidenz der DLTs im ersten Behandlungszyklus von Inotuzumab ozogamicin.</li> </ul> <p><u>Sekundäre Endpunkte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pharmakokinetisches Profil von Inotuzumab ozogamicin.</li> <li>• Sicherheitsprofil, einschließlich VOD/SOS.</li> <li>• Rate der kompletten Remission (CR/CRi).</li> <li>• Status der MRD bei Patientinnen und Patienten, die eine CR/CRi erreichen.</li> <li>• Gesamtüberleben (OS).</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| 7                 | Fallzahlbestimmung (und falls zutreffend: Interim Analysen und Abbruchregelungen)                                                           | <p><b>Fallzahlbestimmung</b></p> <p>Es werden bis zu 18 evaluierbare Studienteilnehmende für die Analyse der DLT erwartet, wobei pro Dosisstufe bis zu 6 Studienteilnehmende eingeschlossen werden können.</p> <p>Die Teilnehmendenzahl wurde mit Verweis auf die „Guidelines for Clinical Evaluation of Anti-Cancer Drugs (Notification No. 1101001 of the Evaluation and Licensing Division, PFSB/ELD vom 1. November 2005)“ festgelegt.</p> <p><b>Interimsanalysen:</b></p> <p>Nicht durchgeführt.</p> <p><b>Abbruchregelungen:</b></p> <p><u>Abbruch der Studienbehandlung und Abschluss der Studienbehandlung</u></p> <p>Patientinnen und Patienten brechen die Behandlung ab, wenn eines der folgenden Kriterien erfüllt ist:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Unerwünschtes Ereignis (Adverse Event). <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Bei Auftreten einer DLT muss die Behandlung sofort abgebrochen werden.</li> <li>○ Bei Verdacht oder Diagnose einer VOD/SOS oder anderer schwerer Hepatotoxizität wird die Verabreichung des Studienmedikaments gestoppt.</li> <li>○ Wenn der Beginn des nächsten Zyklus aufgrund eines möglicherweise mit Inotuzumab ozogamicin zusammenhängenden unerwünschten Ereignisses um mehr als 28 Tage verschoben wird (d. h., wenn Tag 1 des nächsten Zyklus nicht innerhalb von 56 Tagen nach Tag 1 des vorherigen Zyklus beginnen kann), wird die Behandlung abgebrochen.</li> <li>○ Patientinnen und Patienten, die auch nach einer Dosisreduktion und einer Verringerung der Dosierungsanzahl (auf 2 Dosen pro Zyklus) die Behandlung nicht vertragen, müssen die Behandlung abbrechen.</li> </ul> </li> </ul> |



| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|-------------------|------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                   |                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tod.</li> <li>• Krankheitsrezidiv.</li> <li>• Auftreten eines Zweittumors.</li> <li>• Mangelnde Wirksamkeit. <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Wenn bis zum Ende von 3 Zyklen keine CR/CRi erreicht wird, wird die Behandlung abgebrochen.</li> </ul> </li> <li>• Verlust der Nachverfolgbarkeit.</li> <li>• Entscheidung des Prüfarztes. <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Wenn eine kraniospinale Strahlentherapie (CSXRT) klinisch erforderlich ist, wird die Behandlung abgebrochen.</li> </ul> </li> <li>• Schwangerschaft.</li> <li>• Studienzentrum wird vom Sponsor aufgelöst.</li> <li>• Studie wird vom Sponsor beendet.</li> <li>• Rücktritt durch Eltern/Erziehungsberechtigte oder den Patienten, die Patientin selbst.</li> <li>• Abschluss der Studienbehandlung. <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Wenn alle Dosen des Studienmedikaments gemäß den Vorgaben des Protokolls verabreicht wurden, gilt die Studienbehandlung als vollständig abgeschlossen. Teilnehmende, welche die Studienbehandlung abgeschlossen haben, werden weiterhin im Rahmen der Studie nachverfolgt.</li> </ul> </li> </ul> <p><u>Abbruch der Studie und Abschluss der Studie</u></p> <p>Patientinnen und Patienten brechen die Studie ab, wenn eines der folgenden Kriterien erfüllt ist:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Screening-Fehler.</li> <li>• Tod.</li> <li>• Verlust der Nachverfolgbarkeit.</li> <li>• Entscheidung des Arztes.</li> <li>• Protokollabweichung.</li> <li>• Studienzentrum wird vom Sponsor aufgelöst.</li> <li>• Studie wird vom Sponsor beendet.</li> <li>• Rücktritt durch Eltern/Erziehungsberechtigte oder den Patienten, die Patientin selbst.</li> <li>• Abschluss der Studie. <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Wenn die abschließende Nachverfolgung ohne Unterbrechung der Studie durchgeführt wurde, gilt die Studie als abgeschlossen.</li> </ul> </li> </ul> <p>Wenn ein Teilnehmender die Studie aufgrund seines Todes verlässt, wird die Todesursache (die in der Studie untersuchte Erkrankung, die Toxizität der Studienbehandlung oder andere Ursachen) dokumentiert.</p> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum                                                                                                                                                                                                | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                   |                                                                                                                                                                                                                 | <p>Ein Teilnehmender kann seine Einwilligung jederzeit zurückziehen oder die Teilnahme an der Studie auf eigenen Wunsch ablehnen. Der Prüfarzt oder ein Sub-Investigator kann Teilnehmende nach eigenem Ermessen jederzeit aus der Studie ausschließen, sei es aus Sicherheits-, Verhaltens- oder administrativen Gründen.</p> <p>Alle vor dem Widerruf der Einwilligung gesammelten Daten können weiterhin verwendet werden</p> <p>Ein Teilnehmender der den Rückzug aus der Studie beantragt, kann die Vernichtung von Proben verlangen, die gesammelt, aber noch nicht getestet wurden. Der Prüfarzt muss dies dokumentieren</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| 8                 | <p>Zuordnungsmethode (z. B. Einheit der Zuordnung, Methode, Kohorten, Stratifizierung)</p> <p>Einbeziehung von Aspekten, um potenzielle Verzerrung durch Nichtrandomisierung zu minimieren (z. B. Matching)</p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zuordnungsmethode: nicht-randomisiert, offen, multizentrisch; 3+3-Dosis-Eskalationsdesign.</li> <li>• Einheit der Zuordnung: Individuum (einzelner Patient).</li> <li>• Stratifizierung/Matching: nicht durchgeführt.</li> <li>• Bias-Minimierung: keine spezifischen Maßnahmen berichtet.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| 9                 | Verblindung                                                                                                                                                                                                     | Es handelte sich um eine Open-Label-Studie.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| 10                | Analyseeinheit (Beschreibung der kleinsten Analyseeinheit, analytische Methode)                                                                                                                                 | <p><b>Kleinste Analyseeinheit:</b></p> <p>Patientinnen und Patienten</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| 11                | Statistische Methoden zur Bewertung der Zielkriterien                                                                                                                                                           | <p><b>Primäre Zielkriterien:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Inzidenz der DLTs im ersten Behandlungszyklus von Inotuzumab ozogamicin.</u></li> </ul> <p>Die Analysepopulation umfasst Patientinnen und Patienten der DLT-evaluierbaren Population. Dabei stellen die Berechnung der Inzidenz von DLTs unter Angabe des 95 %-Konfidenzintervalls sowie die Bestimmung der klinisch empfohlenen Dosis von Inotuzumab ozogamicin anhand der auftretenden DLTs, der allgemeinen Sicherheit, Wirksamkeit und Pharmakokinetik die Ziele des primären Endpunkts dar.</p> <p><b>Sekundäre Zielkriterien:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Pharmakokinetisches Profil von Inotuzumab ozogamicin.</u></li> </ul> <p>Die Analyse der Pharmakokinetik wurde in der PK-Analysepopulation durchgeführt. Dafür wurden sowohl die Plasmakonzentration von Inotuzumab ozogamicin als auch von unkonjugiertem Calicheamicin erfasst, in den Auflistungen dargestellt und nach dem Dosisniveau sowie festgelegten Entnahmezeitpunkten zusammengefasst. Die Aufzeichnungen der nicht-kompartimentellen pharmakokinetischen Parameter umfasst die folgenden Werte: AUC (Fläche unter Konzentration-Zeit-Kurve), C<sub>max</sub> (maximale Blutkonz.), T<sub>max</sub> (Zeit bis zum Erreichen der maximalen Blutkonz.), t<sub>1/2</sub> (Halbwertszeit), CL<sub>tot</sub> (systemische Clearance) und V<sub>ss</sub> (Verteilungsvolumen im Steady-State).</p> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-------------------|------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                   |                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Sicherheitsprofil, einschließlich VOD/SOS.</u></li> </ul> <p>Die Sicherheitsanalyse wurde in der Sicherheitspopulation durchgeführt. Unerwünschte Ereignisse (AEs) werden unter Berücksichtigung bzw. ohne Berücksichtigung der Kausalität des Studienmedikaments basierend auf dem Urteil des Prüfarztes erfasst. Die Häufigkeit der AEs, kategorisiert nach Toxizitätsgraden 1 bis 5, wird gemäß NCI CTCAE 4.03 beschrieben. Für Studienteilnehmende, die eine HSZT erhalten, wird die Häufigkeit des Auftretens von VOD/SOS innerhalb von 16 Wochen nach der HSZT dargelegt. Des Weiteren wird die Inzidenz von Grad 4 nicht hämatologischer Toxizität und die Rate behandlungsbedingter Grad 5 AEs berechnet.</p> <p>Für die Laborwerte wurden die Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie deren Inzidenz dargestellt, die folgende Kriterien erfüllen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <math>AST \geq 3 \times ULN</math>, <math>ALT \geq 3 \times ULN</math>,<br/>Gesamtbilirubin <math>\geq 2 \times ULN</math></li> <li>○ Sowie jene, die Hy's Gesetz erfüllen: <math>AST</math> oder <math>ALT \geq 3 \times ULN</math> und Gesamtbilirubin <math>\geq 2 \times ULN</math></li> </ul> <p>Für die Vitalzeichen wurden zusammenfassende Statistiken der Testwerte, sowie die Veränderung zum Ausgangswert zu jedem Zeitpunkt berechnet. Darüber hinaus wurden für die ECG-Parameter zusammenfassende Statistiken der Testwerte, sowie die Veränderung zum Ausgangswert zu jedem Zeitpunkt berechnet.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Rate der kompletten Remission (CR/CRi).</u></li> </ul> <p>Die Analyse der CR/CRi wird in der Per-Protokoll-Population durchgeführt. Die hämatologische Gesamtansprechrate wird berechnet, indem die Gesamtzahl der Patientinnen und Patienten, die entweder eine komplette Remission (CR) oder eine CR mit unvollständiger hämatologischer Regeneration (CRi) als bestes Ansprechen aufwiesen, durch die Anzahl der Studienteilnehmenden in der Per-Protokoll-Population geteilt wird.</p> <p>Die CR wird definiert als das Verschwinden der Leukämie, gekennzeichnet durch das Vorhandensein von weniger als 5 % Blasten im Knochenmark und das Fehlen von leukämischen Blasten im peripheren Blut. Zusätzlich muss die Erholung der physiologischen Hämatopoese durch eine ANZ von <math>\geq 1000/\mu l</math> und einer Thrombozytenzahl von <math>\geq 100.000/\mu l</math> nachgewiesen werden. Dabei ist für die Bestätigung der CR das Fehlen einer extramedullären Erkrankung erforderlich. Eine CRi ist hingegen definiert als eine CR, bei der jedoch die ANZ <math>&lt; 1000/\mu l</math> und die Thrombozytenzahl <math>&lt; 100.000/\mu l</math> liegt.</p> <p>Für die Beurteilung des besten Ansprechens werden die Punktschätzungen des Anteils der Patientinnen und Patienten, die CR + CRi, CR, und CRi erreicht haben, sowie deren 95 %-Konfidenzintervalle berechnet. Die Häufigkeit der Anzahl der Zyklen, in denen CR/CRi erstmals ab dem Startdatum der Studienbehandlung erreicht wird, wird ebenfalls berechnet.</p> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-------------------|------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                   |                  | <p>Darüber hinaus werden bei Patientinnen und Patienten, die eine CR/CRi erreichen, zusammenfassende Statistiken zur Anzahl der Tage vom Startdatum der Studienbehandlung bis zu dem Tag, an dem CR/CRi erstmals erreicht wird, erstellt. Die Anzahl und der Anteil der Patientinnen und Patienten mit jeder möglichen Bewertung (CR, CRi, partielle Remission, resistente Erkrankung, Rezidiv aus CR oder CRi, Krankheitsprogression, Tod während der Aplasie, unbestimmt) werden für jeden Zyklus berechnet.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Status der MRD bei Patientinnen und Patienten, die eine CR/CRi erreichen.</u></li> </ul> <p>Die MRD-Negativitätsrate von Studienteilnehmenden, die als bestes Ansprechen eine CR/CRi erreichen, wird in der Per-Protokoll-Population berechnet. Hierbei wird das Auffinden von weniger als 1 Tumorzelle pro 10<sup>4</sup> kernhaltiger Blasten als MRD-negativ definiert. Die statistische Analyse beinhaltet hier die Berechnung der Punktschätzung der MRD-Negativitätsrate, ergänzt durch das dazugehörige 95 %-Konfidenzintervall.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Gesamtüberleben (OS).</u></li> </ul> <p>Die Analyse des OS wird in der Per-Protokoll-Population durchgeführt. Das Gesamtüberleben wird definiert als die Zeitspanne vom Beginn der Studienbehandlung bis zum Tod durch jegliche Ursache.</p> <p>Das mediane OS wird mithilfe der Kaplan-Meier-Methode geschätzt. Für Patientinnen und Patienten, die bei der letzten Erhebung noch am Leben sind, wird das Gesamtüberleben zum letzten bekannten Tag, an dem sie lebend bestätigt wurden, zensiert. Die Überlebensrate am Tag 180 wird ebenfalls geschätzt.</p> <p>Die Zeit bis zum Tod ohne Rezidiv (time to non-relapse death) wird definiert als die Zeitspanne vom Beginn der Studienbehandlung bis zum Tod aufgrund einer anderen Ursache als der zugrunde liegenden Erkrankung. Dabei gelten sowohl der Tod durch die zugrunde liegende Erkrankung vor Erreichen einer Remission als auch der Tod durch ein Rezidiv als konkurrierende Risiken. Patientinnen und Patienten, die beim abschließenden Follow-up als lebend bestätigt wurden, werden zum Datum der letzten Bestätigung zensiert.</p> <p>Die kumulative Inzidenz wird geschätzt und unter Anwendung der Methode nach Gray grafisch dargestellt. Die kumulative Inzidenz am Tag 180 sowie das dazugehörige 95 %-Konfidenzintervall werden auf die gleiche Weise berechnet.</p> <p><b>Fehlende Daten:</b></p> <p>Fehlende Daten wurden nicht eingepflegt und als fehlend analysiert.</p> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum                                                                                                     | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|-------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 12                | Studienteilnehmendenfluss (inklusive Flow-Chart im Anschluss an die Tabelle)                                         | <p><b>Verteilung der Teilnehmenden</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li><u>Registrierung</u>: Insgesamt wurden 7 Teilnehmende in die Studie aufgenommen.</li> <li><u>Nicht erfüllte Eignungskriterien</u>: Von den 7 registrierten Teilnehmenden erfüllte 1 Teilnehmender die Eignungskriterien nicht. <ul style="list-style-type: none"> <li>Grund (Einschlusskriterium nicht erfüllt): Ausreichende Leberfunktion, einschließlich eines Gesamtserum-Bilirubins <math>\leq 1,5 \times \text{ULN}</math>, es sei denn, es handelt sich um Patientinnen und Patienten, mit einem dokumentierten Gilbert-Syndrom, außerdem AST und ALT <math>\leq 2,5 \times \text{ULN}</math>.</li> </ul> </li> <li><u>Geeignete Teilnehmende</u>: 6 Teilnehmende erfüllten die Eignungskriterien und wurden in die Dosisstufe 1 aufgenommen.</li> <li><u>Behandlung</u>: Alle 6 Teilnehmende erhielten die Studienbehandlung in Dosisstufe 1.</li> <li><u>Abbruch der Behandlung</u>: 1 Teilnehmender brach die Behandlung in Dosisstufe 1 ab. <ul style="list-style-type: none"> <li>Grund: Mangelnde Wirksamkeit.</li> </ul> </li> <li><u>Studienabschluss</u>: 5 Teilnehmende schlossen die Studie in Dosisstufe 1 ab.</li> </ol> <p>Von den 7 aufgenommenen Teilnehmenden war 1 Teilnehmender nicht geeignet, 5 Teilnehmende schlossen die Studie ab, und 1 Teilnehmender verstarb.</p> |
| 13                | Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Studienteilnehmende und der (Nach-) Beobachtung | <p><b>Zeitraum der Studienaufnahme</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Erster Besuch des/der ersten Teilnehmenden: 18. Oktober 2018.</li> <li>Letzter Besuch des/der letzten Teilnehmenden: 18. September 2020.</li> <li>Daten Cut-off: 08. Februar 2021</li> <li>Erstellung des ADaM: 25. Februar 2021</li> </ul> <p><b>Studienbehandlung und Follow-Up</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Mediane Dauer der Behandlung: 57,5 Tage</li> <li>Mediane Dauer des Follow-Up: 202,5 Tage</li> <li>Mediane Anzahl der Zyklen: 2,5</li> <li>Mediane Gesamtdosis: 3,55 mg/m<sup>2</sup></li> <li>Median RDI: 100 %</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum                                                                     | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|-------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 14                | Studienteilnehmercharakteristika zu Studienbeginn ( <i>Baseline</i> Charakteristika) | <p>Die Studie umfasste insgesamt 6 Patientinnen und Patienten, 5 Teilnehmende im Alter zwischen <math>\geq 2</math> bis <math>&lt; 12</math> Jahren (83,3 %) und einen Teilnehmenden mit <math>\geq 12</math> Jahren (16,7 %). Eingeschlossen wurden 3 männliche Teilnehmende (50,0 %) und 3 weibliche Teilnehmende (50,0 %). Die Primärerkrankung war B-ALL/LBL (ETV6-RUNX1) und B-ALL/LBL (KMT2A) bei jeweils 1 Teilnehmender (16,7 %) sowie B-ALL/LBL (NOS) und hyperdiploide B-ALL/LBL bei jeweils 2 Teilnehmenden (33,3 %). Die Arten von Rückfällen oder refraktären Erkrankungen waren wie folgt: Erstes Rezidiv bei 3 Patientinnen und Patienten (50,0 %), zweites Rezidiv bei 2 Patientinnen und Patienten (33,3 %) und Andere bei 1 Teilnehmenden (16,7 %). 2 Teilnehmende (33,3 %) hatten eine vorherige HSZT, und 4 Teilnehmende (66,7 %) hatten keine vorherige HSZT. Die Dauer der ersten Remission betrug <math>&lt; 12</math> Monate bei 1 Teilnehmenden (16,7 %) und <math>\geq 12</math> Monate bei 5 Patientinnen und Patienten (83,3 %).</p> <p>Im Folgenden sind die demografischen und anderen Ausgangsmerkmale in der Per-Protokoll Gruppe, der Sicherheitsanalysegruppe, der DLT-Auswertungsgruppe und der pharmakokinetischen Analysegruppe dargestellt:</p> <p><u>Demografische Daten</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Anzahl der Patientinnen und Patienten: 6</li> <li>Geschlecht: <ul style="list-style-type: none"> <li>Männlich: 3 (50,0 %)</li> <li>Weiblich: 3 (50,0 %)</li> </ul> </li> <li>Alter (Jahre): <ul style="list-style-type: none"> <li>Durchschnitt: 8,0 Jahre (<math>\pm 5,59</math>)</li> <li>Median: 7,5 Jahre</li> <li>Altersspanne: 2–17 Jahre</li> <li><math>&lt; 2</math> Jahre: 0 (0,0 %)</li> <li>2–<math>&lt; 12</math> Jahre: 5 (83,3 %)</li> <li><math>\geq 12</math> Jahre: 1 (16,7 %)</li> </ul> </li> </ul> <p><u>Körperliche Merkmale</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Körperoberfläche (KOF; m<sup>2</sup>): <ul style="list-style-type: none"> <li>Durchschnitt <math>\pm</math> SD: 0,922 m<sup>2</sup> (<math>\pm 0,3714</math>)</li> <li>Median: 0,915 m<sup>2</sup></li> <li>Spanne: 0,47–1,53 m<sup>2</sup></li> </ul> </li> <li>Größe (cm): <ul style="list-style-type: none"> <li>Durchschnitt <math>\pm</math> SD: 119,7 cm (<math>\pm 27,75</math>)</li> <li>Median: 124,0 cm</li> <li>Spanne: 85–159 cm</li> </ul> </li> <li>Gewicht (kg): <ul style="list-style-type: none"> <li>Durchschnitt <math>\pm</math> SD: 26,23 kg (<math>\pm 15,312</math>)</li> <li>Median: 24,50 kg</li> <li>Spanne: 9,3–53,0 kg</li> </ul> </li> </ul> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-------------------|------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                   |                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>BMI (kg/m<sup>2</sup>) <ul style="list-style-type: none"> <li>Durchschnitt ± SD: 16,898 kg/m<sup>2</sup> (±3,3287)</li> <li>Median: 17,755 kg/m<sup>2</sup></li> <li>Spanne: 12,87–20,96 kg/m<sup>2</sup></li> </ul> </li> </ul> <p><u>Primärdiagnose</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>B-ALL/LBL (ETV6-RUNX1): 1 Patientin/Patient (16,7 %)</li> <li>B-ALL/LBL (KMT2A): 1 Patientin/Patient (16,7 %)</li> <li>B-ALL/LBL (NOS): 2 Patientinnen und Patienten (33,3 %)</li> <li>Hyperdiploide B-ALL/LBL: 2 Patientinnen und Patienten (33,3 %)</li> <li>Krankheitsdauer (Monate) <ul style="list-style-type: none"> <li>Durchschnitt ± SD: 3,3 (±4,41) Monate</li> <li>Median: 2,0 Monate</li> <li>Spanne: 0–12 Monate</li> </ul> </li> </ul> <p><u>Medizinische Vorgeschichte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Gutartiger Tumor: 1 (16,7 %)</li> <li>Medikamenteninduzierte Leberschädigung: 1 Patientin/Patient (16,7 %)</li> <li>Infektion: 1 Patientin/Patient (16,7 %)</li> <li>Pneumocystis-jirovecii-Pneumonie: 1 Patientin/Patient (16,7 %)</li> <li>Sepsis: 1 Patientin/Patient (16,7 %)</li> <li>Systemische Mykose: 2 Patientinnen und Patienten (33,3 %)</li> </ul> <p><u>Klinische und diagnostische Merkmale</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Allergische Erkrankung: <ul style="list-style-type: none"> <li>Ja: 1 Patientin/Patient (16,7 %)</li> <li>Nein: 5 Patientinnen und Patienten (83,3 %)</li> </ul> </li> <li>Herzfunktion: <ul style="list-style-type: none"> <li>Normal: 6 Patientinnen und Patienten (100,0 %)</li> </ul> </li> <li>Art des Rezidivs/Refraktär: <ul style="list-style-type: none"> <li>Induktionsversagen: 0 Patientinnen und Patienten (0,0 %)</li> <li>Erstes Rezidiv: 3 Patientinnen und Patienten (50,0 %)</li> <li>Zweites Rezidiv: 2 Patientinnen und Patienten (33,3 %)</li> <li>Andere: 1 Patientin/Patient (16,7 %)</li> </ul> </li> <li>Vorherige HSZT: <ul style="list-style-type: none"> <li>Ja: 2 Patientinnen und Patienten (33,3 %)</li> <li>Nein: 4 Patientinnen und Patienten (66,7 %)</li> </ul> </li> <li>Vorherige Bestrahlung für die Primärdiagnose: <ul style="list-style-type: none"> <li>Nein: 6 Patientinnen und Patienten (100,0 %)</li> </ul> </li> </ul> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-------------------|------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                   |                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lansky/Karnofsky-Performance-Status: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <math>\geq 80</math>: 3 Patientinnen und Patienten (50,0 %)</li> <li>○ 70–50: 3 Patientinnen und Patienten (50,0 %)</li> <li>○ <math>\leq 40</math>: 0 Patientinnen und Patienten (0,0 %)</li> </ul> </li> <li>• CD22-Expression: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <math>\geq 90</math> %: 3 Patientinnen und Patienten (50,0 %)</li> <li>○ <math>\geq 70</math> %–<math>&lt; 90</math> %: 1 Patientin/Patient (16,7 %)</li> <li>○ <math>&lt; 70</math> %: 2 Patientinnen und Patienten (33,3 %)</li> </ul> </li> <li>• LVEF (%): <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Durchschnitt <math>\pm</math> SD: 65,87 % (<math>\pm 4,320</math>)</li> <li>○ Median: 66,0 %</li> <li>○ Spanne: 61,0–73,0 %</li> </ul> </li> <li>• WBC (/<math>\mu</math>l): <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Durchschnitt <math>\pm</math> SD: 3303,3/<math>\mu</math>l (<math>\pm 2265,75</math>)</li> <li>○ Median: 3035,0/<math>\mu</math>l</li> <li>○ Spanne: 1020–7500/<math>\mu</math>l</li> </ul> </li> <li>• Periphere Blastenzahl (/<math>\mu</math>l): <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Durchschnitt <math>\pm</math> SD: 619,93/<math>\mu</math>l (<math>\pm 775,115</math>)</li> <li>○ Median: 255,68/<math>\mu</math>l</li> <li>○ Spanne: 0,0–1612,8/<math>\mu</math>l</li> <li>○ 0/<math>\mu</math>l: 1 Patientin/Patient (16,7 %).</li> <li>○ <math>&gt; 0</math>–1000/<math>\mu</math>l: 3 Patientinnen und Patienten (50,0 %)</li> <li>○ <math>&gt; 1000</math>–5000/<math>\mu</math>l: 2 Patientinnen und Patienten (33,3 %)</li> <li>○ <math>&gt; 5000</math>–10000/<math>\mu</math>l: 0 Patientinnen und Patienten (0,0 %)</li> <li>○ <math>&gt; 10000</math>/<math>\mu</math>l: 0 Patientinnen und Patienten (0,0 %)</li> </ul> </li> <li>• Knochenmarkblasten: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <math>&lt; 50</math> %: 2 Patientinnen und Patienten (33,3 %)</li> <li>○ <math>\geq 50</math> %: 4 Patientinnen und Patienten (66,7 %)</li> </ul> </li> <li>• Dauer der ersten Remission (Monate): <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Durchschnitt <math>\pm</math> SD: 25,7 Monate (<math>\pm 15,55</math>)</li> <li>○ Median: 23,0 Monate</li> <li>○ Spanne: 4–46 Monate</li> <li>○ <math>&lt; 12</math> Monate: 1 Patientin/Patient (16,7 %)</li> <li>○ <math>\geq 12</math> Monate: 5 Patientinnen und Patienten (83,3 %)</li> </ul> </li> <li>• t(9;22): <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Ja: 0 Patientinnen und Patienten (0,0 %)</li> <li>○ Nein: 6 Patientinnen und Patienten (100,0 %)</li> </ul> </li> <li>• t(4;11): <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Ja: 1 Patientin/Patient (16,7 %)</li> <li>○ Nein: 5 Patientinnen und Patienten (83,3 %)</li> </ul> </li> </ul> |



| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum                                                                                                        | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|-------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                   |                                                                                                                         | <ul style="list-style-type: none"> <li>Hypodiploidie: <ul style="list-style-type: none"> <li>Ja: 0 Patientinnen und Patienten (0,0 %)</li> <li>Nein: 6 Patientinnen und Patienten (100,0 %)</li> </ul> </li> <li>Hyperdiploidie: <ul style="list-style-type: none"> <li>Ja: 2 Patientinnen und Patienten (33,3 %)</li> <li>Nein: 4 Patientinnen und Patienten (66,7 %)</li> </ul> </li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| 15                | Äquivalenz der Gruppen bei <i>Baseline</i> und statistische Methoden zur Kontrolle der Unterschiede bei <i>Baseline</i> | Es handelte sich um eine einarmige Studie.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| 16                | Anzahl der ausgewerteten Probanden/Studienteilnehmende                                                                  | <b>Ausgewertete Studienteilnehmende:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>6 Patientinnen und Patienten wurden in die folgenden Analysegruppen aufgenommen: <ul style="list-style-type: none"> <li><i>Full Analysis Set</i></li> <li>Per Protocol Set</li> <li>Safety Analysis Set</li> <li>DLT-Auswertungsgruppe</li> <li>PK-Analysegruppe</li> <li>Immunogenitätsanalysegruppe</li> </ul> </li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| 17                | Zusammenfassung Ergebnisse und Schätzmethoden                                                                           | Die Ergebnisse der Zielkriterien werden in Abschnitt 4.3.2.3.3 dargestellt.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| 18                | Zusätzliche Analysen                                                                                                    | nicht zutreffend.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| 19                | Zusammenfassung unerwünschte Ereignisse                                                                                 | Die Ergebnisse der unerwünschten Ereignisse werden in Abschnitt 4.3.2.3.3.1.3 dargestellt.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>Diskussion</b> |                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| 20                | Interpretation der Ergebnisse (z. B. kausale Zusammenhänge, Genauigkeit der Anwendung)                                  | Die Interpretation der Ergebnisse wird in Abschnitt 4.4 dargestellt.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| 21                | Generalisierbarkeit (z. B. Compliance-Raten, spezifische Einstellungen)                                                 | <p>Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext wird in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 dargestellt.</p> <p>Die INO-Ped-ALL-1-Studie liefert wertvolle Erkenntnisse, die unter hohen ethischen und regulatorischen Standards gemäß der japanischen Ministerialverordnung für Good Clinical Practice für Arzneimittel durchgeführt wurde, welche den internationalen Qualitätsanforderungen entsprechen. Darüber hinaus gibt es keine Hinweise darauf, dass die ethnische Herkunft der Kinder und Jugendlichen einen wesentlichen Einfluss auf die untersuchte Erkrankung oder die Wirksamkeit der Therapie hat, was die Relevanz der Ergebnisse auch über den japanischen Kontext hinaus unterstreicht.</p> |
| 22                | Bewertung der Evidenz                                                                                                   | Aufgrund ihres einarmigen, offenen, prospektiven Studiendesigns ohne Vergleichsgruppe entspricht die INO-Ped-ALL-1-Studie gemäß dem 5. Kapitel der VerfO §5, Abs. 6 einer Evidenzstufe IV (Fallserien und andere nicht vergleichende Studien) (4).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |

| Item <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|--------------------|
| <b>a: nach TREND 2004 (Des Jarlais <i>et al.</i>, 2004)</b><br><b>Quelle:(46, 96, 146)</b><br>ADaM: Analysis Data Model; ALL: Akute Lymphatische Leukämie; ALT: Alanin-Aminotransferase; ANZ: Absolute Neutrophilenzahl; AST: Aspartat-Aminotransferase; AUC: Fläche unter Konzentration-Zeit-Kurve; BMI: <i>Body Mass Index</i> ; CAR: Chimärer Antigenrezeptor; CIN: Zervikale intraepitheliale Neoplasien; KI: Konfidenzintervall; CL <sub>tot</sub> : Systemische Clearance; C <sub>max</sub> : Maximale Blutkonzentration; CR: Komplette Remission; CRi: Komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Regeneration; CTCAE: <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> ; DLT: Dosislimitierende Toxizität; EFS: Ereignisfreies Überleben; ETV6-RUNX1: <i>ETS Variant Transcription Factor 6 – Runt-related Transcription Factor 1</i> ; ggf.: gegebenenfalls; GvHD: <i>Graft-vs.-Host Disease</i> ; HIV: Humaner Immundefizienz Virus; HR: <i>Hazard Ratio</i> ; HSZT: Hämatopoetische Stammzelltransplantation; KMT2A: <i>Lysine (K)-specific methyltransferase 2A</i> ; KOF: Körperoberfläche; LVEF: <i>Left Ventricular Ejection Fraction</i> ; MRD: Minimale Resterkrankung; NHL: Non-Hodgkin-Lymphom; OS: Gesamtüberleben; PK: Pharmakokinetik; RDI: Relative Dosisintensität; SOS: Sinusoidales Obstruktionssyndrom; T <sub>max</sub> : Zeit bis zum Erreichen der maximalen Blutkonzentration; t <sub>1/2</sub> : Halbwertszeit; ULN: Obere Grenze des Normalwerts; VOD: Veno-okklusive Erkrankung; V <sub>ss</sub> : Verteilungsvolumen im <i>Steady-State</i> ; WBC: Mediane Leukozytenzahl; WHO: <i>World Health Organization</i> ; z.B.: zum Beispiel; ZNS: Zentrales Nervensystem |                  |                    |

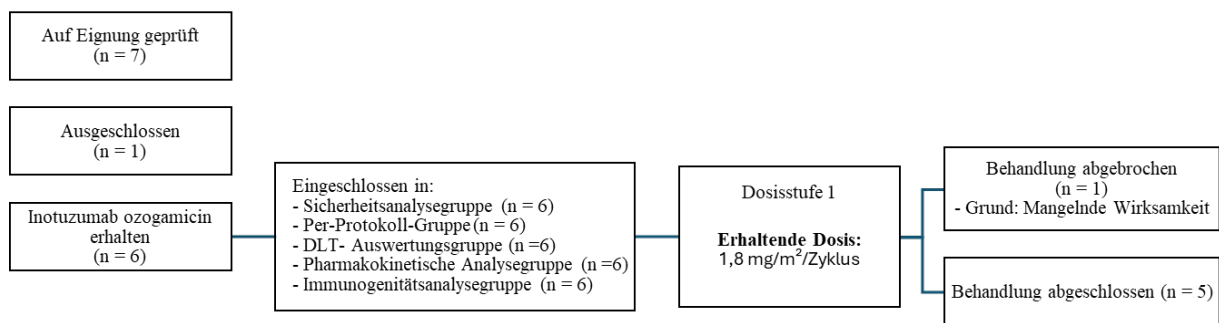


Abbildung 4-14: Patientenfluss der Studie INO-Ped-ALL-1

DLT: Dosislimitierende Toxizität; m²: Quadratmeter; mg: Milligramm

**Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten**

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

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

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

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen gegebenenfalls, auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (zum Beispiel A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

*Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.*

Die vorliegenden Studien ITCC-059 und INO-Ped-ALL-1 sind einarmige, nicht randomisierte, offene Studien. Aufgrund des grundsätzlich hohen Verzerrungspotenzials sowohl auf Studien- als auch auf Endpunktebene wird auf eine detaillierte Darstellung des Verzerrungspotenzials verzichtet.

Tabelle 4-88 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung>

Studie: \_\_\_\_\_

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

| Genaue 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 beziehungsweise 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 beziehungsweise 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      ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**☐ ja      ☐ unklar      ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**☐ ja      ☐ unklar      ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**☐ ja      ☐ neinAngaben 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: endpunkübergreifend; B: endpunktspezifisch).

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

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

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

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

---

---

1.

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

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

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

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

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

---

---

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

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

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

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

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

---



2.

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

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

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

---

---

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

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

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

---

---

### 3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

**Patient:**

- ☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.
- ☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- ☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**behandelnde beziehungsweise weiterbehandelnde Personen:**

- ☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bezüglich der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (zum Beispiel Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (zum Beispiel Pflegekräfte) stattgefunden hat.
- ☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- ☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

### 4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

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

**Beispiele zu a und b:**

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

**Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter**

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

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

- Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).
- Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin. Zulässige Gründe sind:
  - erkennbar nicht ergebnisgesteuert, zum Beispiel, zu langsame Patientenrekrutierung
  - Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe
  - geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben
  - Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.
  - Gegebenenfalls. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.

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

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

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

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

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

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

zum Beispiel

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

☐ ja☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

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

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

Begründung für die Einstufung:

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**

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

**Endpunkt:** \_\_\_\_\_**1. Verblindung der Endpunkterheber**

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

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

☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

## 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

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

☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (zum Beispiel Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (zum Beispiel diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (unter anderem Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

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

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

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

## 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

*Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!*

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

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

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

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

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

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

☐ **ja**☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

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

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

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

Begründung für die Einstufung:

### **Anhang 4-G: Weitere Analysen**

Siehe Modul 4A Anhang 4-G.