

von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

**Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a
Absatz 1 Satz 11 i. V. m. Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo**

Wirkstoff: Inotuzumab ozogamicin

**Neues Anwendungsgebiet: akute lymphatische Vorläufer
B-Zell-Leukämie, rezidiert/refraktär, nach allogener
Stammzelltransplantation oder nach Rezidiv mit sehr hohem
Risiko oder nach ≥ 2 Vortherapien, CD22+, pädiatrische
Patienten ≥ 1 Jahr**

Datum der Veröffentlichung: 1. September 2026

Version 1.0

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
Hintergrund.....	6
1 Fragestellung.....	7
2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien	9
2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung	9
2.2 Beschreibung der eingeschlossenen Studie	10
2.3 Endpunkte	17
2.3.1 Mortalität.....	18
2.3.2 Morbidität.....	18
2.3.3 Lebensqualität	25
2.3.4 Sicherheit	25
2.3.5 Erhebungszeitpunkte	27
2.4 Statistische Methoden.....	28
2.5 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene	28
3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studie	29
3.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation	29
3.2 Mortalität	33
3.3 Morbidität	34
3.4 Lebensqualität.....	34
3.5 Sicherheit	35
4 Diskussion der Methodik und Ergebnisse.....	39
4.1 Design und Methodik der Studie.....	39
4.2 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation.....	40
4.3 Zusammenfassende Beurteilung zum Verzerrungspotential und zur Ergebnissicherheit	41
4.4 Mortalität	42
4.5 Morbidität	42
4.6 Lebensqualität.....	42
4.7 Sicherheit	42
5 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung	44
6 Zusammenfassung der Nutzenbewertung	45
Referenzen	47
Anhang	49

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Dosierungsschema bei Erwachsenen und pädiatrischen Patienten für den 1. Zyklus und für nachfolgende Zyklen in Abhängigkeit vom Ansprechen auf die Behandlung	8
Tabelle 2:	Übersicht über die Studienbasis	9
Tabelle 3:	Charakterisierung der Studie ITCC-059	11
Tabelle 4:	Für die Nutzenbewertung relevante Protokolländerungen der Studie ITCC-059.....	14
Tabelle 5:	Charakterisierung der Intervention	14
Tabelle 6:	Zusammenfassung der Endpunktbewertung der Studie ITCC-059	17
Tabelle 7:	Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte in der Studie ITCC-059	27
Tabelle 8:	Allgemeine Angaben; Studie ITCC-059 – Stratum 1A (1,8 mg/m ²) und Phase II.....	29
Tabelle 9:	Charakterisierung der Studienpopulation; Studie ITCC-059 – Stratum 1A (1,8 mg/m ²) und Phase II, FAS (Datenschnitt: 30.09.2022 (Stratum 1A) bzw. 07.10.2022 (Phase II))	30
Tabelle 10:	Folgetherapien; Studie ITCC-059 – Stratum 1A (1,8 mg/m ²) und Phase II, FAS (Datenschnitt: 31.07.2025)	32
Tabelle 11:	Gesamtüberleben; Studie ITCC-059 – Stratum 1A (1,8 mg/m ²) und Phase II, FAS (Datenschnitt: 31.07.2025)	33
Tabelle 12:	Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE während der verblindeten Behandlungsphase; Studie ITCC-059 – Stratum 1A (1,8 mg/m ²) und Phase II, FAS (Datenschnitt: 31.07.2025)	35
Tabelle 13:	UE mit Inzidenz ≥ 10 % in mindestens einer Kohorte; Studie ITCC-059 – Stratum 1A (1,8 mg/m ²) und Phase II, FAS (Datenschnitt: 31.07.2025)	36
Tabelle 14:	SUE, die bei ≥ 5 % der Personen in mindestens einer Kohorte aufgetreten sind, nach Systemorganklasse und Preferred Term; Studie ITCC-059 – Stratum 1A (1,8 mg/m ²) und Phase II, FAS (Datenschnitt: 31.07.2025)	38
Tabelle 15:	Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie ITCC-059.....	46
Tabelle 16:	Gesamtansprechrate, Studie ITCC-059 – Stratum 1A (1,8 mg/m ²) und Phase II, FAS (Datenschnitt: 30.09.2022 (Stratum 1A) bzw. 07.10.2022 (Phase II))	49
Tabelle 17:	Ereignisfreies Überleben; Studie ITCC-059 – Stratum 1A (1,8 mg/m ²) und Phase II, FAS (Datenschnitt: 31.07.2025)	50
Tabelle 18:	MRD-Negativität, Studie ITCC-059 – Stratum 1A (1,8 mg/m ²) und Phase II, FAS (Datenschnitt: 30.09.2022 (Stratum 1A) bzw. 07.10.2022 (Phase II))	52

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Gesamtüberleben“; Studie ITCC-059 – Phase-II-Kohorte, FAS (Datenschnitt: 31.07.2025)	34
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Ereignisfreies Überleben“; Studie ITCC-059 – Phase-II-Kohorte, FAS (Datenschnitt: 31.07.2025)	51

Abkürzungsverzeichnis

ALL	Akute lymphatische Leukämie
allo-HSCT	allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANZ	Absolute Neutrophilenzahl
BCR-ABL	Breakpoint Cluster Region – Abelson murine Leukemia (Fusionsgen des Philadelphia-Chromosoms)
CD22	Cluster of Differentiation 22
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CR	Komplette Remission (Complete Remission)
CRI	Komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Regeneration (Complete Remission with incomplete hematologic recovery)
CRp	Komplette Remission mit unvollständiger Thrombozytenregeneration (Complete Remission with incomplete platelet recovery)
EPAR	European Public Assessment Report
FAS	Full Analysis Set
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to Treat
MRD	Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease)
MRT	Magnetresonanztomographie
N	Anzahl
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
Ph+	Philadelphia-Chromosom positiv
PT	Preferred Term
pU	pharmazeutischer Unternehmer
r/r	rezidiert/refraktär
RQ-PCR	Real-time Quantitative Polymerase Chain Reaction
SAP	Statistischer Analyseplan
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	Systemorganklasse
SOS	Sinusoidales Obstruktionssyndrom
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	Unerwünschtes Ereignis
VerfO	Verfahrensordnung des G-BA
VOD	Veno-okklusive Erkrankung (Veno-Occlusive Disease)
ZNS	Zentralnervensystem

Hintergrund

Inotuzumab ozogamicin ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA), ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens durch den G-BA bewertet.

Bei Orphan Drugs erfolgt eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die Umsatzschwelle gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt.

Der G-BA bestimmt gemäß Kapitel 5 § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Nutzenbewertung). Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Inotuzumab ozogamicin zieht der G-BA die Zulassung und Unterlagen zur Zulassung (insbesondere den EPAR), die Studien, auf deren Grundlage die Zulassung des Arzneimittels beruht, sowie das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers (pU) heran und bewertet die darin enthaltenen Daten nach Maßgabe der in Kapitel 5 § 5 Absatz 7 Nr. 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz.

Der Unterausschuss Arzneimittel hat die Nutzenbewertung zum Wirkstoff Inotuzumab ozogamicin in seiner Sitzung am 25. August 2026 zur Kenntnis genommen. Darüber hinaus wurde mit Schreiben vom 29. Mai 2026 das IQWiG beauftragt, ergänzend eine Bewertung der Angaben des pU in Modul 3 zu folgenden Gesichtspunkten durchzuführen:

- Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (GKV)
- Anzahl der GKV-Patientinnen und -Patienten in der Zielpopulation

Die Nutzenbewertung wird am 1. September 2026 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf der Internetseite des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt. Über das Ausmaß des Zusatznutzens beschließt der G-BA innerhalb von drei Monaten nach Veröffentlichung der Nutzenbewertung.

1 Fragestellung

Inotuzumab ozogamicin (Besponsa®) ist ein Arzneimittel mit dem Status „Orphan Drug“. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt für Orphan Drugs der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt. Der G-BA bestimmt bei Orphan Drugs, die einen Umsatz von 30 Millionen Euro in den letzten zwölf Kalendermonaten nicht übersteigen, das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien. Die Bewertung bezieht sich auf folgende Indikation [14]:

Monotherapie für pädiatrische Patienten ab 1 Jahr mit CD22-positiver B-Vorläufer-ALL (akuter lymphatischer Leukämie):

- Beim ersten Rezidiv nach Allo-hämatopoetischer Stammzelltransplantation (haematopoietic stem cell transplant, HSCT);
- nach jedem ersten Rezidiv bei Patienten mit sehr hohem Risiko (Very High Risk, VHR);
- nach einem zweiten oder weiteren Rezidiv; und
- bei denen mit refraktärer Erkrankung.

Patienten mit Philadelphia-Chromosom positiver (Ph⁺) Erkrankung, sollten alle relevanten BCR-ABL-gerichteten Behandlungsoptionen ausgeschöpft haben.

Gemäß Fachinformation sollte Inotuzumab ozogamicin in 3- bis 4-Wochen-Zyklen verabreicht werden.

Für Patientinnen und Patienten mit bevorstehender HSCT wird eine Behandlungsdauer von 2 Zyklen empfohlen. Ein 3. Zyklus kann für Patientinnen und Patienten erwogen werden, die nach 2 Zyklen keine komplette Remission (CR) oder komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Regeneration (CRi) einschließlich negativer minimaler Resterkrankung (MRD) erreicht haben. Für Patientinnen und Patienten ohne bevorstehende HSCT können maximal 6 Zyklen verabreicht werden. Alle Personen, die innerhalb von 3 Zyklen keine CR/CRi erreichen, sollten die Behandlung abbrechen. Die empfohlene Dosierung ist in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: Dosierungsschema bei Erwachsenen und pädiatrischen Patienten für den 1. Zyklus und für nachfolgende Zyklen in Abhängigkeit vom Ansprechen auf die Behandlung [14]

Dosierungsschema	Tag 1	Tag 8 ¹⁾	Tag 15 ¹⁾
Dosierungsschema für den 1. Zyklus			
Alle Patienten			
Dosis (mg/m ²)	0,8	0,5	0,5
Zyklusdauer	21 Tage ²⁾		
Dosierungsschema für nachfolgende Zyklen in Abhängigkeit vom Ansprechen auf die Behandlung			
Patienten, die eine CR ³⁾ oder CRi ⁴⁾ erreicht haben			
Dosis (mg/m ²)	0,5	0,5	0,5
Zyklusdauer	28 Tage ⁵⁾		
Patienten, die keine CR ^{Fehler! Textmarke nicht definiert.)} oder CRi ^{Fehler! Textmarke nicht definiert.)} erreicht haben			
Dosis (mg/m ²)	0,8	0,5	0,5
Zyklusdauer	28 Tage ⁵⁾		

¹⁾ ± 2 Tage (jedoch mindestens 6 Tage Abstand zwischen den einzelnen Gaben).

²⁾ Für Patientinnen und Patienten, die eine CR/CRi erreichen und/oder die sich von etwaiger Toxizität erholen, kann die Zyklusdauer auf bis zu 28 Tage verlängert werden (entsprechend eines 7-tägigen behandlungsfreien Intervalls ab Tag 21).

³⁾ CR wird definiert als < 5 % Blasten im Knochenmark und Abwesenheit leukämischer Blasten im peripheren Blut, vollständige Regeneration des peripheren Blutbilds (Thrombozytenzahl $\geq 100 \times 10^9/l$ und ANZ $\geq 1 \times 10^9/l$) sowie vollständiger Rückgang extramedullärer Erkrankung.

⁴⁾ CRi wird definiert als < 5 % Blasten im Knochenmark und Abwesenheit leukämischer Blasten im peripheren Blut, unvollständige Regeneration des peripheren Blutbilds (Thrombozytenzahl $< 100 \times 10^9/l$ und/oder ANZ $< 1 \times 10^9/l$) sowie vollständiger Rückgang extramedullärer Erkrankung.

⁵⁾ 7-tägiges behandlungsfreies Intervall ab Tag 21.

Abkürzungen: ANZ: Absolute Neutrophilenzahl; CR: Komplette Remission; CRi: Komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Regeneration.

2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien

2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung

Tabelle 2: Übersicht über die Studienbasis

Studienname/ -nummer	Studie mit Dossier vom pU eingereicht	Studie vom pU als rele- vant für die Ableitung des Zusatznutzens erachtet	Studie relevant für die Nutzen- bewertung	Ausschlussgrund
Studien zum Wirkstoff				
ITCC-059 ¹⁾	Ja	Ja	Ja	
INO-Ped-ALL- 1 ²⁾³⁾	Ja	Ja	Nein	• Sehr geringe Patientenzahl (n < 10). • Übertragbarkeit der japanischen Patientenpopulation auf die deutsche Versorgungssituation unklar. • Kurze mediane Nachbeobachtungszeit (6,65 Monate).
B1931036 ⁴⁾	Ja ⁵⁾	Nein	Nein	Keine Ergebnisse vorliegend. Der Datenschnitt zur primären Datenanalyse ist für den 21.05.2033 [13] bzw. das Studienende zum 25.05.2036 vorgesehen.
AALL1621 ⁶⁾	Ja ⁵⁾	Nein	Nein	• Keine Ergebnisse eingereicht. • Keine Zulassungsstudie.

¹⁾ Zulassungsrelevante Studie gemäß EPAR: einarmige, internationale, multizentrische Phase-I/II-Studie zu Inotuzumab ozogamicin als Monotherapie und kombiniert mit Chemotherapie bei pädiatrischer CD22-positiver r/r ALL.

²⁾ Einarmige Phase-I-Studie in Japan zu Inotuzumab Ozogamicin als Monotherapie bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit r/r CD22-positiver ALL.

³⁾ Im Rahmen des Zulassungsverfahrens bei der EMA ergänzend zu den Zulassungsstudien berücksichtigt.

⁴⁾ Prospektive, randomisiert-kontrollierte, multizentrische, offene Phase-II-Studie zur Untersuchung der Überlegenheit von Inotuzumab ozogamicin als Monotherapie gegenüber ALLR3 (Mitoxantron, Vincristin, Dexamethason und PEG-Asparaginase (Ersatz: Erwinia-Asparaginase bei Überempfindlichkeit)) nach Erhalt des 1. Zyklus einer Induktionstherapie bei pädiatrischer B-Zell-Vorläufer-ALL mit einem hohen-Risiko bzw. sehr hohen Risiko eines Erstrezidivs.

⁵⁾ Es wurde nur Unterlagen zum Studiendesign (u. a. Studienprotokoll oder SAP) eingereicht.

⁶⁾ Einarmige Phase-II-Studie (NSC 772518) bei Kindern und jungen Erwachsenen (Alter 1–21 Jahre) mit einer CD22-positiven r/r B-ALL zur Untersuchung der Sicherheit und vorläufigen Wirksamkeit von Inotuzumab ozogamicin als Monotherapie oder Kombinationstherapie mit einer modifizierten mBFM-Konsolidierungstherapie.

Abkürzungen: ALL: Akute lymphatische Leukämie; EMA: European Medicines Agency; EPAR: European Public Assessment Report; pU: pharmazeutischer Unternehmer; r/r: rezidiert/refraktär; SAP: Statistischer Analyseplan.

Für die vorliegende Nutzenbewertung wird die pivotale Studie ITCC-059 herangezogen.

In der einarmigen Studie INO-Ped-ALL-1P wurde Inotuzumab ozogamicin als Monotherapie bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit rezidivierender/refraktärer (r/r) CD22-positiver ALL untersucht. Die Studie wird in der Nutzenbewertung nicht dargestellt. Aufgrund der sehr geringen Patientenzahl (n = 6 behandelt) und der kurzen medianen Nachbeobachtungsdauer von 6,65 Monaten sind aus der Studie keine für die Nutzenbewertung relevanten Ergebnisse ableitbar. Zudem ist die Übertragbarkeit der japanischen Patientenpopulation auf die deutsche Versorgungssituation unklar.

Bei der Studie AALL1621 handelt es sich ebenfalls um eine einarmige Phase-II-Studie (NSC 772518) bei Kindern und jungen Erwachsenen (Alter: 1–21 Jahre) mit einer CD22-positiven r/r B-ALL bei der in Kohorte 1 (N = 48) die Sicherheit und vorläufige Wirksamkeit von Inotuzumab ozogamicin als Monotherapie untersucht wurde [8]. Die Ein- und Ausschlusskriterien sind dem vorliegenden Anwendungsgebiet ähnlich. Da es sich nicht um eine Zulassungsstudie handelt und die Studie extern durchgeführt wurde, sind mit dem Dossier keine Ergebnisse vorgelegt worden.

Studie B1931036 ist eine prospektive, randomisiert-kontrollierte, offene Phase-II-Studie zur Untersuchung der Überlegenheit einer Inotuzumab-ozogamicin-Monotherapie gegenüber ALLR3 (Mitoxantron, Vincristin, Dexamethason und PEG-Asparaginase (Ersatz: Erwinia-Asparaginase bei Überempfindlichkeit)) nach Erhalt des 1. Zyklus einer Induktionstherapie bei einer pädiatrischen B-Vorläufer-ALL mit einem hohen-Risiko bzw. sehr hohen Risiko eines Erstrezidivs. Ergebnisse liegen nicht vor. Der Datenschnitt zur primären Datenanalyse ist für den 25.05.2033 geplant. [13] Studienergebnisse, insbesondere Sicherheitsdaten bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten, sollen zum nächstmöglichen Zeitpunkt der „European Medicines Agency“ (EMA) vorgelegt werden.

Zur Nutzenbewertung für Inotuzumab ozogamicin herangezogene Unterlagen

- Dossier des pU zu Inotuzumab ozogamicin [15, 16]
- Unterlagen der Zulassungsbehörde, insbesondere Committee for Medicinal Products for Human Use Assessment Report [5]
- Studienbericht inkl. Studienprotokoll und statistischem Analyseplan (SAP) der pivotalen Studie ITCC-059 [9, 10, 11, 12]
- Fachinformation zu Inotuzumab ozogamicin [14]

2.2 Beschreibung der eingeschlossenen Studie

Die Nutzenbewertung von Inotuzumab ozogamicin im vorliegenden Anwendungsgebiet basiert auf der Zulassungsstudie ITCC-059. Die Studie und die Intervention werden in den Tabellen 3 bis 5 charakterisiert. Es liegen Ergebnisse nur für Stratum 1A und Phase II vor. Es werden die Ergebnisse der beiden Kohorten „Stratum 1A (1,8 mg/m²)“ und „Phase II“ dargestellt, da diese dem Anwendungsgebiet und der zulassungskonformen Dosierung von Inotuzumab ozogamicin entsprechen. In Stratum 1B wurde Inotuzumab ozogamicin nicht zulassungskonform als Kombinationstherapie verabreicht. Auf eine Darstellung der Ergebnisse wird daher verzichtet. Ergebnisse für die Strata 2–4 lagen zum Zeitpunkt der Zulassung nicht vor und wurden mit dem Dossier nicht vorgelegt.

Tabelle 3: Charakterisierung der Studie ITCC-059

Charakteris- tikum	Beschreibung
Design und Studienablauf	Multizentrische, einarmige, offene Phase-I/II-Studie an pädiatrischen Patientinnen und Patienten (1–17 Jahre) mit r/r CD22-positiver B-Vorläufer-ALL Phase I der Studie umfasste insgesamt 4 Strata: • Stratum 1A: r/r B-Vorläufer-ALL, Inotuzumab-ozogamicin-Monotherapie • Stratum 1B: r/r B-Vorläufer-ALL, Kombinationstherapie • Stratum 2: andere CD22-positive B-Zell-Malignome • Stratum 3: sehr hohes Risiko-Profil der r/r B-Vorläufer-ALL • Stratum 4: r/r CD22-positive B-Vorläufer-ALL Die Nachbeobachtungsphase (inklusive mit der Prüfmedikation assoziierte UE, Remissionsstatus, HSZT-Therapiestatus und/oder andere ALL-Folgetherapien und Gesamtüberleben) betrug für alle Patientinnen und Patienten bis zu 3 Jahre. <u>Stratum 1A (N = 25)</u> • Rezidierte (≥ 2. Rezidiv oder 1. Rezidiv nach Transplantation) bzw. refraktäre CD22-positive B-Vorläufer-ALL • Primäres Ziel war die Bestimmung der maximal verträglichen Dosis oder der empfohlenen Phase-II-Dosis von Inotuzumab ozogamicin als Monotherapie. • Es war vorgesehen 6 bis 36 Personen mittels Rolling-6-Eskalationsdesign einzuschließen. Es wurden Teilnehmende in 2 Dosisstufen ($1,4 \text{ mg/m}^2$ (N = 12) und $1,8 \text{ mg/m}^2$ (N = 13)) eingeschlossen. <u>Phase-II-Kohorte (N = 28)</u> Primäres Ziel war die Untersuchung der vorläufigen Wirksamkeit, gemessen als Gesamtansprechrate, der in Stratum 1A ausgewählten Dosis von Inotuzumab ozogamicin appliziert als Monotherapie. Stratum 1A und Phase II sind abgeschlossen.
Population	Wesentliche Einschlusskriterien (Stratum 1A und Phase II) • Alter: ≥ 1 bis < 18 Jahre. • Diagnose: r/r CD22-positive B-Vorläufer-ALL ◦ 1. Rezidiv einer B-Vorläufer-ALL nach allo-HSZT ◦ ≥ 2. Rezidiv einer B-Vorläufer-ALL ◦ Refraktäre B-Vorläufer-ALL ▪ Neu diagnostizierte Personen, bei denen nach ≥ 2 vorangegangenen Therapien keine Remission erreicht wurde (Induktionsversager) ▪ Personen mit refraktärem ersten Rückfall nach einer vorangegangenen Reinduktionstherapie, bei der keine Remission erreicht wurde. ◦ Und zusätzlich folgende Kriterien: ▪ Knochenmarkstatus von M2 oder M3¹⁾, d. h. mind. 5 % Blasten nach morphologischer Untersuchung. ▪ Maligner Klon für das Oberflächenantigen CD22 muss positiv sein (entweder im Knochenmark oder im peripheren Blut). <u>Kriterien für Stratum 1A</u> Bei den ersten 6 in Stratum 1A aufgenommen Personen: Aufweisen eines Knochenmarkstatus von M3¹⁾, d. h. ≥ 25 % Blasten nach einer morphologischen Untersuchung. <u>Weitere Kriterien für alle Teilnehmenden</u> • Performance Status und Lebenserwartung ◦ > 16 Jahre alt: Karnofsky-Index > 60 %; ≤ 16 Jahre alt: Lansky-Index > 60 %. ◦ Lebenserwartung von mind. 6 Wochen.

Charakteris- tikum	Beschreibung
	• Vorausgegangene Therapie: Vollständige Erholung der akuten toxischen Wirkungen aller vorausgegangenen Chemo-, Immun- oder Strahlentherapien. Diese waren definiert als das Abklingen aller nicht-hämatologischen Toxizitäten $\leq$ CTCAE-Grad 2 vor Aufnahme in die Studie, mit Ausnahme von zulässigen Laboranomalien, wie in den Ein- und Ausschlusskriterien definiert. ◦ Chemotherapie: mind. ≥ 7 Tage müssen nach Abschluss einer zytotoxischen Therapie vergangen sein vor Aufnahme in die Studie. ◦ Strahlentherapie: mind. ≥ 28 Tage müssen nach einer Strahlentherapie vergangen sein vor Aufnahme in die Studie; mind. 90 Tage müssen vergangen sein seit der letzten allo-HSCT. ◦ Hämatopoetische Wachstumsfaktoren: mind. ≥ 7 Tage müssen nach Beendigung der Behandlung mit G-CSF oder anderen Wachstumsfaktoren vergangen sein (Pegfilgrastim: mind. ≥ 14 Tage). ◦ Immuntherapie: mind. 42 Tage nach Beendigung bspw. einer CAR-T-Zelltherapie; eine CD22-gerichtete Immuntherapie oder CAR-T-Zelltherapie durfte vorab nicht appliziert werden. ◦ Monoklonale Antikörper: seit der letzten Dosis eines monoklonalen Antikörpers mind. 3 Halbwertszeiten, mit Ausnahme von Blinatumomab (seit letzter Dosis müssen mind. 14 Tage vergangen sein). ◦ Experimentelles Arzneimittel (ausgenommen monoklonale Antikörper): seit der letzten Behandlung mind. 7 Tage oder 5 Halbwertszeiten des Arzneimittels (je nachdem, welcher Zeitraum länger ist). ◦ Frühere Exposition mit Calicheamicin: Keine vorherige Behandlung mit einem Calicheamicin-konjugierten Antikörper (wie Gemtuzumab ozogamicin). • Herzfunktion: Verkürzungsfraction von ≥ 30 % im Echokardiogramm oder eine Ejektionsfraction von > 50 % im MUGA-Scan. Wesentliche Ausschlusskriterien • Isoliertes extramedulläres Rezidiv. • Früheres oder bestehendes VOD/SOS gemäß den modifizierten Seattle-Kriterien oder mit einem früheren Leberversagen (definiert als schwere akute Leberschädigung mit Enzephalopathie und eingeschränkter synthetischer Funktion (INR $\geq 1,5$)). • Infektion: ◦ Systemische Pilz-, Bakterien-, Virus- oder anderen Infektionen, bei denen trotz adäquater Antibiotika- oder anderer Behandlung keine Besserung der infektionsbedingten Anzeichen/Symptome eingetreten ist. ◦ Notwendigkeit von Vasopressoren. ◦ Positive Blutkultur innerhalb von 48 Stunden vor Beginn der Studie. ◦ Fieber über $38,2^{\circ}\text{C}$ innerhalb von 48 Stunden vor Beginn der Studie mit klinischen Anzeichen einer Infektion. Fieber, das nachweislich auf die Tumormasse zurückzuführen ist, ist zulässig, wenn die/der Teilnehmende mind. 48 Stunden vor Studienbeginn eine negative Blutkultur hatte und keine begleitenden Anzeichen oder Symptome einer aktiven Infektion oder hämodynamischen Instabilität vorliegen. ◦ Positive Pilzkultur innerhalb von 30 Tagen vor Studienbeginn. ◦ Aktive Pilz-, Virus-, Bakterien- oder Protozoeninfektion, die eine intravenöse oder orale Behandlung erfordert. Eine chronische prophylaktische Behandlung zur Verhinderung von Infektionen ist zulässig. ◦ Vorherige Behandlung mit einem Anti-Tumorimpfstoff. • Vorherige allergische Reaktion Grad 3/4 auf einen monoklonalen Antikörper. • Begleiterkrankungen. • Gleichzeitige schwere Erkrankung, psychiatrische Störung oder Vorhandensein eines sozialen Problems, die die Sicherheit der Teilnehmenden oder die Einhaltung der

Charakteristikum	Beschreibung
	Protokolltherapie gefährden, die Einwilligung, die Teilnahme an der Studie, die Nachbeobachtung oder die Interpretation der Studienergebnisse beeinträchtigen könnten. Down-Syndrom: Ausschluss an der Teilnahme in Stratum 1A und 1B der Phase I, aber Einschluss in Phase II sowie in Stratum 3 und 4 (der Phase I) möglich.
Intervention und Zahl der Patientinnen und Patienten	Gescreent gesamt: N = 94 (alle Kohorten) Eingeschlossen: N = 43 (Stratum 1A + Phase II) Stratum 1A: N = 25 → Inotuzumab ozogamicin 1,8 mg/m²: N = 13 Phase II, Inotuzumab ozogamicin 1,8 mg/m²: N = 30
Ort und Zeitraum der Durchführung; Datenschnitte	Studienzentren 22 Studienzentren in 11 Ländern: Österreich, Tschechische Republik, Dänemark, Frankreich, Deutschland, Irland, Israel, Italien, Niederlande, Spanien, Schweden. Datenschnitte - Primärer Datenschnitt - Stratum 1A: 30.09.2022 - Phase II: 07.10.2022 - Finaler Datenschnitt (Follow-up): 31.07.2025 Studienzeitraum - Erste Person, erste Visite: 19.01.2017 - Letzte Person, letzte Visite (Stratum 1A): 12.09.2022
Endpunkte gemäß Studienprotokoll	Primärer Endpunkt - Stratum 1A: DLT während des 1. Zyklus der Therapie. - Phase II: Gesamtansprechrate, definiert als CR, CRi oder CRp. Sekundäre Endpunkte (Stratum 1A und Phase II) - Sicherheit - Unerwünschte Ereignisse - VOD/SOS „Non-relapse Mortality“ - Antileukämische Aktivität - Gesamtansprechrate - MRD-Status - Dauer des Ansprechens - Anzahl und Anteil an Personen mit Transplantationen und CAR-T-Zelltherapie nach Behandlung mit der Prüfmedikation - Ereignisfreies Überleben - Gesamtüberleben - Nichtansprechen oder Rezidiv

¹⁾ M2: 5–25 % Blasten bei mind. 200 gezählten Zellen.

M3: Mind. 25 % Blasten im Knochenmark bei mind. 200 gezählten Zellen.

Abkürzungen: ALL: Akute lymphatische Leukämie; allo-HSCT: allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation; CD22: Cluster of Differentiation 22; CR: Komplette Remission; CRi: Komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Regeneration; CRp: Komplette Remission mit unvollständiger Thrombozytenregeneration; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DLT: Dosislimitierende Toxizität; G-CSF: Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor; INR: International Normalized Ratio; MRD: Minimale Resterkrankung; MUGA: Multiple-Gated-Acquisition-Scan; r/r: rezidiert/refraktär; SOS: Sinusoidales Obstruktionssyndrom; UE: Unerwünschtes Ereignis; VOD: Veno-okklusive Erkrankung.

Protokolländerungen

Es wurden 3 Änderungen des Originalprotokolls vom 18.08.2016 seit Einschluss der ersten Person vorgenommen (19.01.2017) vorgenommen.

Tabelle 4: Für die Nutzenbewertung relevante Protokolländerungen der Studie ITCC-059

Amendment	Wesentliche Änderungen
Version 2 vom 31.08.2018 (Anzahl bis dahin eingeschlossene Personen: k. A.)	• Modifikation des Phase-II-Studiendesigns zu einem 1-Stufendesign (gegenüber 2-Stufendesign) • Anpassung Anzahl an Behandlungszyklen bei MRD-negativen Personen, die transplantiert werden sollten an die Fachinformation von Inotuzumab ozogamicin nach Zulassung bei Erwachsenen. • Anpassung von Vorgaben zu Dosisverzögerungen bei erhöhten Transaminase- und Gesamtbilirubin-Werten während des 1. Zyklus und zu Beginn nachfolgender Zyklen. Zusätzliche Anpassung der DLT-Definition: Einschluss von Grad 4 ISR und Ausschluss von Transaminasen im Zusammenhang mit einer leukämischen Leberinfiltration. • Anpassung der Ein- und Ausschlusskriterien, um Personen nach einer allo-HSZT in die Studie aufnehmen zu können; die allo-HSZT sollte mind. 90 Tage vor Studieneinschluss stattgefunden haben. • Anpassung der Ausschlusskriterien mit Ausschluss von Personen, die mit einer Anti-Tumorimpfung behandelt wurden.
Amendment 3 vom 31.08.2019 (Anzahl bis dahin eingeschlossene Personen: k. A.)	Kriterien für die zulässige Thrombozytenzahl zur Fortsetzung der Behandlung in den nachfolgenden Zyklen sowie die Definition hämatologischer DLT wurden für die Phase-II-Kohorte anhand von Beobachtungen der Kohorte Stratum 1A angepasst.

Abkürzungen: allo-HSZT: allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation; DLT: Dosislimitierende Toxizität; ISR: Injection Site Reactions; k. A.: keine Angabe; MRD: Minimale Resterkrankung.

Charakterisierung der Intervention

Tabelle 5: Charakterisierung der Intervention

Intervention
Inotuzumab ozogamicin <u>Dosisstufe 2 (Erwachsendosis; RP2D): 1,8 mg/m² Inotuzumab ozogamicin pro Zyklus</u> • Verabreichung in einem fraktionierten Regime: Tag 1: 0,8 mg/m²; Tag 8 und Tag 15: 0,5 mg/m². ◦ Applikation als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 60 Minuten ($\pm$ 15 Minuten). Die Applikation sollte in Abstand von einer Woche erfolgen, mind. nach 6 Tagen. ◦ Abbruch der Infusion bei Infusionsbedingten Reaktionen. • Dauer eines Zyklus ◦ Zyklus 1: 22 Tage; ab Zyklus 2: 28 Tage ◦ Verlängerung auf 42 Tage bei Toxizitäten möglich • Insgesamte Anzahl an Zyklen ohne allo-HSZT: bis zu 6 Zyklen • Geplante allo-HSZT ◦ Allo-HSZT ist nicht Bestandteil des Prüfprotokolls und wird als Standardtherapie im Studienzentrum durchgeführt. ◦ Bei geplanter allo-HSZT werden 2 Zyklen mit der Prüfmedikation empfohlen und max. 3 Zyklen, falls keine MRD-Negativität (MRD-Level 1×10^{-4}) nach 2 Zyklen erreicht wurde.

Intervention

- Dosisanpassungen
 - Nach Zyklus 1: Überprüfung des Krankheitsstatus / Ansprechens der Therapie. Bei Erreichen einer CR/CRi/CRp Reduktion der Dosis ab Zyklus 2 an Tag 1 auf 0,5 mg/m² (insgesamt 1,5 mg/m²/Zyklus).
 - Für Zyklus 2 wird bei fehlender CR/CRi/CRp die Dosis von Zyklus 1 appliziert. Ab Zyklus 3 soll bei fehlendem Ansprechen keine erhöhte Dosis zu Tag 1 verabreicht werden.
 - Reduktion der Dosis war ab Zyklus 2 nur einmal erlaubt. Sofern Toxizitäten nach der Dosisreduktion beobachtet wurden, sollte die Behandlung abgebrochen werden.

Abbruch der Studienmedikation

- DLT¹⁾.
- M3-Status (> 25 % Blasten im Knochenmark bei mind. 200 gezählten Zellen) während des Behandlungszeitraums nach Ende des 1. Zyklus.
- Kein Erreichen eines M1-Status (< 5 % Blasten im Knochenmark bei mind. 200 gezählten Zellen) nach Ende des 2. Zyklus.
- Entwicklung einer ZNS-Beteiligung, unabhängig von einer ZNS-gerichteten Therapie oder bei fehlgeschlagener Spülung des Liquors.
- Fortschreiten der Erkrankung:
 - 25 % Anstieg der SPD der Restläsionen, Deauville-Score 4 oder 5 im FDG-PET und einer Zunahme der Läsionen gegenüber Baseline oder Nachweis neuer Läsionen.
 - Neue morphologische Hinweise auf eine Erkrankung des Knochenmarks oder des ZNS.
- Krankheitsrezidiv jeglicher Art nach vorheriger Remission.

Nicht erlaubte Begleitmedikation

- Krebsmedikamente, die nicht im Studienprotokoll genannt sind. Falls diese erforderlich sind, muss die Studienmedikation abgebrochen werden.
- Verwendung von Dexamethason als Antiemetikum.
- Leukozyten-Wachstumsfaktoren (z. B. G-CSF und GM-CSF) dürfen nicht routinemäßig verabreicht werden. Ausnahme sind lokale Richtlinien bei Behandlung einer neutropenischen Sepsis oder anderen schweren Infektion.

Erlaubte Begleitmedikation

- Infektionskontrolle und Prophylaxe.
 - Pneumocystis-jirovecii-Prophylaxe.
 - Antibakterielle Prophylaxe bei Neutropenie (ANZ < 0,75 x 10⁹/l).
 - Herpes-Simplex-Virusprophylaxe.
 - Fieber und Neutropenie mittels intravenöser Breitspektrumantibiotika.
 - Antimykotika sollte in Erwägung gezogen werden bei persistierendem Fieber oder neu aufgetretenem Fieber bei neutropenischen Patientinnen und Patienten.
 - Vancomycin bei schwerer Mukositis oder Sepsis-Syndrom mit schwerer Neutropenie oder alpha-Streptokokken-Infektion.
- Antimykotische Prophylaxe: Caspofungin, Micafungin, Amphotericin.
- Mukositis I.V. Hydrierung, Hyperalimentation, ggf. Analgesie, Breitspektrumantibiotika gegen Grampositive und -negative Bakterien.
- Tumorlyse-Syndrom: I.V. Hyperhydration, Elektrolyte-Korrektur, Allopurinol oder Rasburicase (Prävention einer renalen Dysfunktion).
- Gabe von Methylprednisolon 1 mg/kg i. v. (max. 50 mg) zur Vermeidung infusionsbedingter Nebenwirkungen, vor jeder Infusion mit dem Prüfpräparat.
- Bei Gabe von Methylprednisolon vor der Infusion, keine Notwendigkeit der Applikation von Paracetamol oder Antihistaminika (wie Clemastin).
- Bei infusionsbedingten Reaktionen Gabe einer geeigneten Therapie nach lokalen Vorgaben des Studienzentrums (z. B. Glukokortikoide, Epinephrin, Bronchodilatoren oder Sauerstoff).

Intervention

- ZNS-Prophylaxe
 - ZNS-Status 1²⁾: Intrathekale Methotrexat-Prophylaxe empfohlen ab Studienbeginn Tag 1.
 - ZNS-Status 2²⁾ und ZNS-Status 3²⁾: Möglichkeit einer intensivierten intrathekalen Therapie mit einer Kombinationstherapie (Methotrexat, Zytarabin, Prednisolon oder Hydrokortison in Abhängigkeit des Zulassungsstatus des jeweiligen Landes).

Den Patienten dürfen keine anderen Anti-Krebsmittel als die im Rahmen des Studienprotokolls genannten Studienmedikamente verabreicht werden
- Hydroxyurea, Steroide oder 6-Mercaptopurin können bis zu 48 Stunden vor der ersten Dosis der Prüfmedikation zur Senkung der Leukozytenzahl gegen werden.
- Defibrotid bei schwerer VOD (abhängig von den lokalen Richtlinien der Studienzentren).
- Empfohlene Medikation bei geplanter allo-HSZT³⁾:
 - Ursodeoxycholsäure 12–15 mg/kg täglich; ab ca. 2 Wochen vor Beginn der Konditionierungsbehandlung.
 - Prophylaktische Gabe von Defibrotid bei folgenden Risikofaktoren: bestehende hepatische Erkrankung, sekundäre myeloablative Transplantation, allogene Stammzelltransplantation bei Leukämie nach dem 2. Rezidiv, Konditionierung mit Busulfan-enthaltender Regime.
 - Defibrotid zur Behandlung einer VOD.
 - Einsatz der am geringsten hepatotoxischen Konditionierungsregime, wobei 2 alkylierende Wirkstoffe vermieden werden sollten (u. a. Busulfan, Cyclophosphamid, Melphalan, Thiotepa) und/oder eine Kombination eines alkylierenden Wirkstoffs und einer höheren Strahlendosis (definiert als > 12 Gy (+)).
 - Folgende Konditionierungsregime wurden als wirksam und am wenigstens hepatotoxisch bei pädiatrischer ALL angesehen: Ganzkörperbestrahlung (12 Gray) mit Etaposid, Treosulfan-basiertes Regime, Busulfan (Ziel-PK) mit Fludarabin und Clofarabin.
 - Gleichzeitige Anwendung hepatotoxischer Medikamente im Zeitraum um die Transplantation sollten nach Möglichkeit vermieden werden.

¹⁾ DLT als primärer Endpunkt wurde nur während des 1. Zyklus erhoben.

²⁾ ZNS-Status 1: Im Liquor (CSF) < 5/µl Leukozyten und keine Blasten im Cytospin-Präparat vorhanden; ZNS-Status 2: Im Liquor (CSF) < 5/µl Leukozyten und Cytospin-positiv auf Blasten; ZNS-Status 3: Im Liquor (CSF) ≥ 5/µl Leukozyten und Cytospin-Befund positiv für Blasten und/oder klinische Anzeichen einer ZNS-Leukämie.

³⁾ Eine allo-HSZT war gemäß Studienprotokoll nicht Bestandteil der Prüfmedikation.

Abkürzungen: ALL: Akute lymphatische Leukämie; allo-HSZT: allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation; ANZ: Absolute Neutrophilenzahl; CSF: Cerebrospinalflüssigkeit; CR: Komplette Remission; CRi: Komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Regeneration; CRp: Komplette Remission mit unvollständiger Thrombozytenregeneration; DLT: Dosislimitierende Toxizität; FDG-PET: Fluordesoxyglucose-Positronenemissionstomographie; G-CSF: Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor; GM-CSF: Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierender Faktor; MRD: Minimale Resterkrankung; PK: Pharmakokinetik; RP2D: Empfohlene Phase-II-Dosis; SPD: Summe der Produkte aus dem größten Durchmesser; VOD: Veno-okklusive Erkrankung; ZNS: Zentralnervensystem.

2.3 Endpunkte

In diesem Kapitel werden die Eignung der Endpunkte hinsichtlich Operationalisierung, Patientenrelevanz und Validität beurteilt. Dazu wurden das Herstellerdossier, der zugehörige Studienbericht, das Studienprotokoll, der SAP und die in diesen Quellen zitierte Literatur herangezogen. Ergänzend wurden eigene Recherchen durchgeführt. Alle Endpunkte der eingeschlossenen Studien (siehe Tabelle 3) wurden einer Prüfung unterzogen. Endpunkte, die in der nachfolgenden Tabelle nicht gelistet sind, wurden weder vom pU noch im Rahmen der Nutzenbewertung als patientenrelevant bzw. bewertungsrelevant eingestuft. Tabelle 6 stellt das Ergebnis dieser Bewertung zusammenfassend dar.

Tabelle 6: Zusammenfassung der Endpunktbewertung der Studie ITCC-059

Endpunkt	Kategorie	Berücksichtigung im Dossier des pU	Berücksichtigung in der Nutzenbewertung
Gesamtüberleben	Mortalität	Ja	Ja
Gesamtansprechrate ¹⁾	Morbidität	Ja	Nein ²⁾
Ereignisfreies Überleben		Ja	Nein ³⁾
Kumulative Inzidenz von Nichtansprechen oder Rezidiv		Ja	Nein
MRD-Negativität		Ja	Nein ⁴⁾
Komplette Remissionsrate		Ja	Nein
Dauer des Ansprechens		Ja	Nein
Partielles Ansprechen		Ja	Nein
Direkte HSZT-Rate		Ja	Nein
Unerwünschte Ereignisse ⁵⁾	Sicherheit	Ja	Ja

¹⁾ Primärer Endpunkt der Phase-II-Kohorte.

²⁾ Wird als primärer Endpunkt der Phase-II-Kohorte aus Transparenzgründen im Anhang der Nutzenbewertung dargestellt.

³⁾ Wird aus Transparenzgründen im Anhang der Nutzenbewertung dargestellt.

⁴⁾ Wird aufgrund der klinischen Bedeutung und des Stellenwerts in der Therapiesteuerung im Anhang der Nutzenbewertung dargestellt.

⁵⁾ DLT war als primärer Endpunkt der Kohorte Stratum 1A definiert.

Abkürzungen: allo-HSZT: allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation; DLT: Dosislimitierende Toxizität; MRD: Minimale Resterkrankung; pU: pharmazeutischer Unternehmer.

2.3.1 Mortalität

Gesamtüberleben

Der Endpunkt „Gesamtüberleben“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Gesamtüberleben

Das Gesamtüberleben wurde als der Zeitraum vom Beginn der Studienbehandlung bis zum Tod, unabhängig von der Todesursache, definiert. Eine Nachbeobachtung fand über das Ende der Behandlung hinaus statt und war für 3 Jahre vorgesehen.

Personen, deren Todesdatum nicht bekannt war, wurden zum letzten bekannten Zeitpunkt, an dem sie noch lebten, zensiert.

Kumulative Inzidenz der Sterblichkeit ohne Rezidiv

Die kumulative Inzidenz der Sterblichkeit ohne Rezidiv war die Zeit zwischen Beginn der Studienbehandlung und Tod aufgrund anderer Ursachen als Rezidiv oder resistente Leukämie. Tod aufgrund rezidivierender oder refraktärer Leukämie wurden als konkurrierende Ereignisse definiert.

Bewertung

Die Operationalisierung des Gesamtüberlebens unter Berücksichtigung aller Todesfälle unabhängig von der Todesursache wird als geeignet angesehen.

Die Analyse der kumulativen Inzidenz der Sterblichkeit ohne Rezidiv wird nicht als adäquate Operationalisierung des Gesamtüberlebens angesehen und daher nicht in der Nutzenbewertung dargestellt.

Patientenrelevanz

Der Endpunkt wird in der vorliegenden Operationalisierung als patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) angesehen.

Validität

Die Erhebung des Endpunkts „Gesamtüberleben“ wird als valide angesehen.

2.3.2 Morbidität

Gesamtansprechrates

Der Endpunkt „Gesamtansprechrates“ wird in der Nutzenbewertung aufgrund nicht-gegebener Patientenrelevanz nicht berücksichtigt. Aus Transparenzgründen erfolgt eine Darstellung der Ergebnisse im Anhang der Nutzenbewertung.

Operationalisierung

Beschreibung

Die Gesamtansprechrates war der primäre Endpunkt der Phase-II-Kohorte und ein sekundärer Endpunkt der Kohorte Stratum 1A.

Der kombinierte Endpunkt war definiert als der Anteil an mit Inotuzumab-ozogamicin-Monotherapie behandelten Patientinnen und Patienten, die ein Ansprechen (CR, CRi oder CRp) erreichten. Die Kriterien entsprechen den modifizierten Kriterien des „National Comprehensive Cancer Network“ (NCCN) [7] und waren gemäß Studienunterlagen wie folgt definiert:

Komplette Remission (CR)

- Kein Nachweis zirkulierender Blasten oder einer extramedullären Erkrankung, inklusive fehlender Splenomegalie, Lymphadenopathie, Haut-/Zahnfleischinfiltration, Testikuläre Raumforderung / Hodenmasse,
 - < 5 % Blasten im Knochenmark (M1) und
 - vollständige hämatologische Regeneration (periphere absolute Neutrophilenzahl (ANZ) > 500/ μ l und Thrombozytenzahl > 50.000/ μ l und Infusionsfreiheit).
- Gemäß Modul 4: ANZ $\geq$ 500/ μ l und Thrombozytenzahl $\geq$ 50.000/ μ l.

Komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Regeneration (CRi)

- Kein Nachweis zirkulierender Blasten oder einer extramedullären Erkrankung,
 - < 5 % Blasten im Knochenmark (M1) und
 - keine hämatologische Regeneration (ANZ $\leq$ 500 / μ l und/oder Thrombozytenzahl $\leq$ 50.000 / μ l).
- Gemäß Modul 4: ANZ < 500/ μ l und Thrombozytenzahl < 50.000/ μ l.

Komplette Remission mit unvollständiger Thrombozytenregeneration (CRp)

- Kein Nachweis zirkulierender Blasten oder einer extramedullären Erkrankung,
 - < 5 % Blasten im Knochenmark (M1) und
 - ANZ > 500/ μ l und Thrombozytenzahl $\leq$ 50.000/ μ l.
- Gemäß Modul 4: ANZ $\geq$ 500/ μ l und Thrombozytenzahl $\leq$ 50.000/ μ l.

Ein Ansprechen sollte durch bildgebende Verfahren bestätigt werden. Eine Biopsie sollte durchgeführt werden, falls in der Computertomographie oder Magnetresonanztomographie (MRT) eine Restmasse erkennbar war.

Es ist unklar, inwiefern eine Bewertung der Ansprechrates durch ein unabhängiges Komitee erfolgte. Die Proben wurden lokal ausgewertet. Eine Erhebung fand bis zum Ende der Behandlungsphase statt.

Der Endpunkt wurde anhand des „Full Analysis Set“ (FAS) ausgewertet.

Bewertung

Die Operationalisierung ist überwiegend nachvollziehbar. Es bestehen geringfügige Unterschiede zwischen den Studienunterlagen und Modul 4 zur Definition einer CR, CRi und CRp. So wurden bspw. für CR unterschiedliche Angaben zu den ANZ- und Thrombozytenwerten gemacht (Studienbericht: ANZ > 500/ μ l vs. Modul 4: ANZ $\geq$ 500/ μ l). Es werden die Angaben aus den Studienunterlagen übernommen.

Es konnten keine Informationen identifiziert werden, inwiefern eine Auswertung der Proben durch ein Zentrallabor bzw. eine Bewertung der Ergebnisse durch ein unabhängiges Komitee erfolgen sollte.

Patientenrelevanz

Der Endpunkt „Gesamtansprechrates“ basiert hauptsächlich auf Untersuchungen des Blutbilds und des Knochenmarks. Es erfolgte keine zeitgleiche Erhebung von für die Patientin / den Patienten spürbaren Krankheitssymptomen.

Durch ein Ansprechen allein kann außerdem nicht auf eine Krankheitsfreiheit geschlossen werden. Die Gesamtansprechrates stellt kein validiertes Surrogat eines patientenrelevanten Endpunkts in der vorliegenden vom Anwendungsgebiet umfassten Population dar.

Weiterhin ist unklar, ob dem Erreichen einer CRi bzw. CRp, was eine unvollständige Erholung des Blutbilds darstellt, eine vergleichbare (klinische) Relevanz wie dem Erreichen einer CR zukommt. Vor diesem Hintergrund wird das Ansprechen nicht als patientenrelevant eingestuft.

Validität

Gemäß pU wurden die Kriterien für das Gesamtansprechen anhand von modifizierten Kriterien der NCCN [7] abgeleitet und angepasst, insbesondere hinsichtlich der hämatopoetischen Regeneration (Thrombozytenzahl 50.000/ μ l statt 100.000/ μ l und ANZ > 500/ μ l statt 1.000/ μ l). Gemäß Studienprotokoll wurde hierdurch berücksichtigt, dass bei den meisten Teilnehmenden eine Transplantation stattfand und trotz Remission der Leukämie die hämatopoetische Regeneration möglicherweise beeinträchtigt war. Mindestgrenzen für die ANZ und die Thrombozytenzahl waren jedoch nicht definiert. Es ist unklar, inwiefern sehr niedrige Werte das Ansprechen beeinträchtigen können.

Es wurden keine geeigneten Studien zur Surrogatvalidierung des Endpunkts eingereicht.

Angaben dazu, inwiefern eine einheitliche Auswertung der Proben durch ein Zentrallabor bzw. eine Überprüfung der Ergebnisse durch ein unabhängiges Komitee vorgesehen waren, lagen nicht vor. Da es sich um eine internationale Studie handelt, kann dies zu einer Heterogenität in der Ergebnisinterpretation der Proben führen. Da die Studie aber im europäischen Raum durchgeführt wurde, wird ein Einfluss aufgrund der möglichen Variabilität als gering angesehen.

Der Endpunkt wird, als primärer Endpunkt der Phase-II-Kohorte, im Anhang der Nutzenbewertung dargestellt.

Ereignisfreies Überleben

Der Endpunkt „Ereignisfreies Überleben“ wird in der Nutzenbewertung aufgrund unklarer Patientenrelevanz nicht dargestellt. Aus Transparenzgründen erfolgt eine Darstellung der Ergebnisse im Anhang der Nutzenbewertung.

Operationalisierung

Beschreibung

Der kombinierte Endpunkt „Ereignisfreies Überleben“ ist definiert als der Zeitraum zwischen Beginn der Studienbehandlung und Auftreten eines ersten Ereignisses. Als Ereignis war definiert:

- Nichterreichen einer CR/CRi/CRp (Ereignis an Tag 0 gewertet),
- Auftreten eines Rezidivs nach Erreichen einer Remission, definiert als:
 - o ≥ 5 % leukämische Blasten in Knochenmarkaspiration und/oder -biopsie mittels Durchflusszytometrie bestätigt und/oder
 - o pathologische/radiologische Hinweise auf eine extramedulläre Erkrankung, einschl. eines ZNS-Status 3 oder einer klinischen ZNS-Beteiligung mit radiologischer Bestätigung (MRT),
- Tod jeglicher Ursache oder
- Auftreten eines zweiten Malignoms.

Die Erhebung fand während des Behandlungszeitraums zum Ende eines jeden Zyklus statt. Der Krankheits-/Lebendstatus wurde bis zu 1 Jahr (monatlich) bzw. im Anschluss telefonisch (alle 3 Monate) bis zu 3 Jahre nach der letzten Dosis von Inotuzumab ozogamicin erhoben.

Es liegen keine Angaben dazu vor, inwiefern eine Auswertung des Probenmaterials in einem Zentrallabor bzw. eine Beurteilung der Ergebnisse durch ein unabhängiges Komitee erfolgte.

Es wurden Überlebenszeitanalysen eingereicht. Falls bis zum Ende der Nachbeobachtungszeit kein Ereignis auftrat, wurden am Tag der letzten Erhebung zensiert. Fand nach Behandlungsbeginn keine Erhebung des Krankheitsstatus statt, wurde das Datum der ersten Dosis festgelegt.

Bewertung

Die Operationalisierung ist überwiegend nachvollziehbar. Ein Ansprechen wurde während der Behandlungsphase erhoben. Eine Erhebung des Krankheitsstatus sollte bis zu 3 Jahre erfolgen, wobei nach einem Jahr nur noch eine telefonische Erhebung alle 3 Monate vorgesehen war. Inwieweit eine einheitliche Erhebung und Evaluierung des Krankheitsstatus bzw. der Teilkomponenten des Endpunkts (bspw. Ansprechen) sichergestellt wurde, ist unklar.

Patientenrelevanz und Validität

Ausgehend von einem kurativen Therapieansatz ist das Scheitern der potentiellen Heilung grundsätzlich patientenrelevant.

Der pU beschreibt in Modul 4 des Dossiers, dass die einzige potentiell kurative Behandlungsoption im Anwendungsgebiet eine allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation (allo-HSZT) ist. Gemäß NCCN-Leitlinie wird bei einem früheren Rezidiv eine allo-HSZT bei einer B-Vorläufer-ALL als kurative Behandlungsoption angesehen. Bei einem späten Rezidiv kann eine Chemotherapie ausreichend sein [7]. Es ist daher davon auszugehen, dass die Behandlung mit Inotuzumab ozogamicin im vorliegenden Anwendungsgebiet allein nicht ausreichend ist, um eine Kuration zu erzielen. Sofern weitere klinische Kriterien erfüllt werden und ein passender Spender vorhanden ist, kann im Anschluss an die Therapie mit Inotuzumab ozogamicin eine potentiell kurative allo-HSZT folgen.

Bezüglich der gewählten Einzelkomponenten bleibt unklar, zu welchem Zeitpunkt das Nichterreichen einer CR bewertet wurde und inwieweit bei Nichterreichen einer CR mit Inotuzumab ozogamicin weitere Folgetherapien zur Verfügung standen, die unter bestimmten Bedingungen eine potentiell kurative allo-HSZT ermöglichen würden. Als Folgetherapien sollten, gemäß Prüfprotokoll, nur allo-HSZT und CAR-T-Zelltherapie während der Nachbeobachtungsphase erhoben werden.

Insgesamt ist im vorliegenden heterogenen Anwendungsgebiet (B-Vorläufer-ALL, refraktär, nach allo-HSZT, nach Rezidiv mit sehr hohem Risiko oder nach ≥ 2 Vortherapien), unklar, ob für alle Patientinnen und Patienten gleichermaßen eine kurative Behandlung mittels allo-HSZT noch möglich ist, bzw. ob für eine Teilpopulation die Behandlung nicht mehr kurativ erfolgt.

Gemäß Studienprotokoll war die Anzahl an Zyklen mit der Prüfmedikation davon abhängig, inwiefern eine allo-HSZT geplant war (empfohlene Zyklenanzahl bei im Anschluss geplanter allo-HSZT: 2 Zyklen; ohne allo-HSZT: bis zu 6 Zyklen). Diese Unterscheidung im Studienprotokoll verdeutlicht, dass nicht für alle Patientinnen und Patienten der Studie eine potentiell kurative allo-HSZT vorgesehen war.

Zusammenfassend wird der Endpunkt aufgrund der oben genannten Limitationen nicht zur Nutzenbewertung herangezogen und aus Transparenzgründen im Anhang dargestellt.

Kumulative Inzidenz von Nichtansprechen oder Rezidiv

Der Endpunkt „Kumulative Inzidenz von Nichtansprechen oder Rezidiv“ wird in der Nutzenbewertung aufgrund nicht-gegebener Patientenrelevanz nicht berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Der kombinierte Endpunkt „Kumulative Inzidenz von Nichtansprechen oder Rezidiv“ ist definiert als die kumulative Wahrscheinlichkeit für das Nichtansprechen oder ein Rezidiv in der Zeit zwischen dem Studienbeginn und dem Rezidiv, wobei konkurrierende Ereignisse einbezogen werden. Patientinnen und Patienten, die auf die Behandlung nicht ansprechen (Non-Responder), werden als Ereignis an Tag 0 betrachtet. Der Tod ohne Rezidiv gilt als konkurrierendes Ereignis. Es wurden Überlebenszeitanalysen eingereicht.

Bewertung

Die Operationalisierung ist überwiegend nachvollziehbar, siehe auch Abschnitte zu den Endpunkten „Gesamtansprechrate“ und „Ereignisfreies Überleben“.

Patientenrelevanz

Die Einschätzung des (Nicht-)Ansprechens und Auftretens eines Rezidivs basiert hauptsächlich auf Untersuchungen von Blut und Knochenmark. Es erfolgte keine zeitgleiche Erhebung von für die Patientin / den Patienten spürbaren Krankheitssymptomen.

Im vorliegenden heterogenen Anwendungsgebiet (B-Vorläufer-ALL, refraktär, nach allo-HSZT, nach Rezidiv mit sehr hohem Risiko oder nach ≥ 2 Vortherapien), ist unklar, ob für alle Patientinnen und Patienten gleichermaßen eine kurative Behandlung noch möglich ist bzw. ob für eine Teilpopulation nur eine palliative Behandlung infrage kommt; siehe auch Ausführungen zum Endpunkt „Ereignisfreies Überleben“.

Rezidive und Nichtansprechen sind ebenfalls Bestandteile der Endpunkte „Gesamtansprechrate“ bzw. „Ereignisfreies Überleben“. Anders als beim Endpunkt „Ereignisfreies Überleben“ kommt hinzu, dass Tod nicht als Ereignis definiert war, womit das Scheitern des kurativen Therapieansatzes durch diese Operationalisierung nicht hinreichend abgebildet ist.

Der Endpunkt wird aufgrund der oben genannten Limitationen sowie einer Doppelerfassung und unklarer Patientenrelevanz nicht dargestellt.

Validität

Aufgrund der fehlenden Patientenrelevanz wird die Validität des Endpunkts nicht beurteilt.

MRD-Negativität

Der Endpunkt „MRD-Negativität“ wird in der Nutzenbewertung aufgrund nicht unmittelbarer Patientenrelevanz nicht berücksichtigt. Aufgrund der klinischen Bedeutung und des Stellenwerts in der Therapiesteuerung wird der Endpunkt im Anhang dargestellt.

Operationalisierung

Beschreibung

Eine Minimale-Resterkrankung (MRD)-Negativität war definiert als

- $< 0,01$ % leukämische Blasten im Knochenmark, bestimmt mittels Durchflusszytometrie, oder
- $< 1 \times 10^{-4}$ leukämische Blasten pro kernhaltige Zelle bestimmt mittels „Real-time Quantitative Polymerase Chain Reaction“ (RQ-PCR).

Eine MRD-Negativität erhoben mittels RQ-PCR wurde zudem als molekulares Ansprechen definiert.

Die Bestimmung der MRD erfolgte standardisiert in einem Zentrallabor.

Der Endpunkt wurde während der Behandlungsphase nach Zyklus 1 bzw. nach den darauffolgenden Zyklen erhoben. Eine Erhebung in der Nachbeobachtungsphase war nicht vorgesehen.

Die Erhebung erfolgte nicht anhand des FAS, sondern nur bei Personen mit einem Ansprechen (CR, CRi oder CRp).

Bewertung

Die Operationalisierung ist überwiegend nachvollziehbar. Es ist unklar, welche Methode als Therapiesteuerung und Einleitung von Folgetherapien verwendet wurde.

Patientenrelevanz

Die Einschätzung des MRD-Status erfolgt mittels Laboruntersuchungen des Knochenmarks ohne zeitgleiche Erfassung von für die Patientin / den Patienten spürbaren Krankheitssymptomen. Zur Untersuchung des MRD-Status als Prognosefaktor in der Therapie reicht der pU Ergebnisse von Studien bei Patientinnen und Patienten mit pädiatrischer B-Vorläufer-ALL in unterschiedlichen Therapiestadien ein, bei denen der MRD-Status überwiegend mittels RQ-PCR erhoben wurde

[1, 3, 6, 17, 18]. Das Erreichen der MRD-Remission wird in Leitlinien als ein wichtiger Prognosefaktor in der Therapie der ALL angesehen [4, 7].

Die unmittelbare Patientenrelevanz des Endpunkts „MRD-Negativität“ bleibt unklar. Aufgrund der klinischen Bedeutung und des Stellenwerts der MRD in der Therapiesteuerung wird der Endpunkt in der Nutzenbewertung im Anhang dargestellt.

Validität

Der MRD-Status konnte sowohl mittels RQ-PCR als auch Durchflusszytometrie gemessen werden. Der Messung mittels RQ-PCR wird der größte Standardisierungsgrad zugeschrieben [2, 4], wobei die NCCN-Leitlinie beide Methoden zur Erhebung des MRD-Status beschreibt [7].

Es ist unklar, welche Methode für die folgenden Therapieentscheidungen verwendet wurde. Aus diesem Grund werden die Ergebnisse beider Methoden dargestellt.

Weitere Endpunkte zum Ansprechen

Der Endpunkt „Komplette Remissionsrate“ wird in der Nutzenbewertung aufgrund nicht-gegebener Patientenrelevanz nicht berücksichtigt.

Der Endpunkt „Partielles Ansprechen“ wird in der Nutzenbewertung aufgrund nicht-gegebener Patientenrelevanz nicht berücksichtigt.

Der Endpunkt „Dauer des Ansprechens“ wird in der Nutzenbewertung aufgrund nicht-gegebener Patientenrelevanz nicht berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Komplette Remissionsrate

Bei der kompletten Remissionsrate handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt bestehend aus CR und CRi; Definition und Operationalisierung siehe Abschnitt zum Endpunkt.

Partielles Ansprechen

Das partielle Ansprechen war definiert als eine > 50 % relative Reduktion der leukämischen Blasten im Knochenmarkaspirat, mit einer minimalen absoluten Reduktion von 10 %. Es sollten keine neuen Anzeichen einer Krankheitsprogression vorhanden sein. Der Endpunkt kann mittels bildgebender Verfahren und morphologischer Untersuchung bestimmt werden.

Dauer des Ansprechens

Die Dauer des Ansprechens (CR, CRi, CRp) war definiert als die Zeit ab dem erstmaligen Zeitpunkt einer CR, CRi oder CRp (nach Behandlungsbeginn) und dokumentiertem Rezidiv oder Tod.

Die Analysepopulation beinhaltete nur Patientinnen und Patienten mit CR, CRi oder CRp.

Es wurden Überlebenszeitanalysen durchgeführt. Personen ohne Ereignis wurden zur zuletzt verfügbaren Visite zensiert.

Bewertung

Die Operationalisierung ist überwiegend nachvollziehbar. Die Operationalisierung des Endpunkts „Komplette Remissionsrate“ kann nur teilweise nachvollzogen werden (siehe Abschnitt zum Endpunkt „Gesamtansprechrte“).

Eine Auswertung des Endpunkts sollte nicht anhand der gesamten Studienpopulation, sondern nur in einer Teilpopulation mit Ansprechen erfolgen.

Patientenrelevanz

Für die Endpunkte besteht die gleiche Einschränkung wie für den Endpunkt „Gesamtansprechrate“ bezüglich der Erfassung der für die Patientinnen und Patienten unmittelbar spürbaren Symptomatik. Eine unmittelbare Patientenrelevanz besteht nicht.

Validität

Aufgrund der fehlenden Patientenrelevanz wird die Validität des Endpunkts nicht beurteilt.

Direkte HSZT-Rate

Der Endpunkt „Direkte HSZT-Rate“ wird in der Nutzenbewertung aufgrund fehlender Patientenrelevanz der vorgelegten Operationalisierung nicht berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Der Endpunkt „Direkte HSZT-Rate“ umfasst den Anteil der Patientinnen und Patienten, die nach der Behandlung mit Inotuzumab ozogamicin eine anschließende konsolidierende allo-HSZT erhalten konnten, bevor eine Post-Induktionstherapie erfolgte.

Die Entscheidung für eine allo-HSZT wurde vom ärztlichen Prüfpersonal vorgenommen und zählt nicht zur Prüfmedikation. Bei Infragekommen einer allo-HSZT wurde die Gabe von maximal 3 Zyklen (je weniger, desto besser) Inotuzumab ozogamicin empfohlen, um ein Ansprechen (CR, CRi oder CRp) zu erreichen. Sofern nach 2 Zyklen keine MRD-Negativität erreicht wurde, konnte zusätzlich ein Zyklus appliziert werden.

Es sollen Patientinnen und Patienten berücksichtigt werden, bei denen nach Erhalt von Inotuzumab ozogamicin ein Remissionsstatus (CR/CRi/CRp) festgestellt wurde. Patientinnen und Patienten, die diese Remissionskriterien erfüllten, konnten einer anschließenden allo-HSZT zugeführt und in die Auswertung des Endpunkts aufgenommen werden.

Bewertung

Die Operationalisierung ist teilweise nachvollziehbar. Die Entscheidung zur Durchführung einer allo-HSZT lag im Ermessen des ärztlichen Prüfpersonals. Es konnten in den Studienunterlagen keine Angaben dazu identifiziert werden, ob alle Personen, die für eine allo-HSZT infrage kamen, auch eine erhielten und nach welchen (standardisierten) Kriterien die Entscheidung getroffen wurde bzw. welche Gründe für die fehlende Durchführung einer allo-HSZT vorlagen.

Patientenrelevanz

Bei der Rate der allo-HSZT kann im vorliegenden Anwendungsgebiet in Abhängigkeit der Operationalisierung von einem patientenrelevanten Endpunkt ausgegangen werden. Jedoch bestehen im vorliegenden Fall Unsicherheiten hinsichtlich der Operationalisierung.

Zur Durchführung einer allo-HSZT müssen, wie oben beschrieben, mehrere Einflussfaktoren unabhängig vom Erreichen eines Ansprechens erfüllt sein. Dazu zählen z. B. ein ausreichender Allgemeinzustand und die Verfügbarkeit einer Spenderin oder eines Spenders. Mögliche Ursachen können z. B. eine nicht erreichte Remission bzw. ausreichende Remissionstiefe, der Allgemeinzustand, das Alter, das Fehlen eines passenden Spenders, eine vorangegangene allo-HSZT oder patientenindividuelle Präferenzen sein [7]. Des Weiteren ist die Durchführbarkeit einer allo-HSZT vom jeweiligen nationalen Versorgungskontext abhängig. Gemäß dem Dossier unterlag die Entscheidung zur Durchführung einer allo-HSZT dem medizinischen Personal. Eine Darstellung der Gründe, warum Patientinnen und Patienten eine allo-HSZT erhielten oder nicht, ist den Studienunterlagen nicht zu entnehmen.

Eine allo-HSZT kann entsprechend der Leitlinie eine potentiell kurative Behandlungsoption bei Vorliegen einer B-Vorläufer-ALL sein und nimmt daher einen besonderen Stellenwert ein. Dies trifft insbesondere bei einem Frührezidiv zu [7]. Im vorliegenden Anwendungsgebiet (B-Vorläufer-ALL, refraktär, nach allo-HSZT, nach Rezidiv mit sehr hohem Risiko oder nach ≥ 2 Vorthérapien), ist unklar, ob gleichermaßen eine kurative Behandlung noch möglich ist bzw. ob für eine Teilpopulation nur eine palliative Behandlung erfolgt.

Die Operationalisierung des Endpunkts ist nur teilweise nachvollziehbar. Der Endpunkt wird in der vorgelegten Operationalisierung aufgrund unklarer Patientenrelevanz im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht dargestellt.

Validität

Aufgrund der fehlenden Patientenrelevanz wird die Validität des Endpunkts nicht beurteilt.

2.3.3 Lebensqualität

Es wurden keine Daten zur Lebensqualität erhoben.

2.3.4 Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse

Der Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Ein unerwünschtes Ereignis (UE) ist jegliches unerwünschte, medizinische Ereignis an einer Person, der ein Arzneimittel verabreicht wurde. Ein kausaler Zusammenhang zur Behandlung ist nicht zwingend erforderlich. Jedes ungünstige und unbeabsichtigte Zeichen (inklusive abnormaler Laborwerte), Symptom oder jede temporär mit dem Gebrauch eines medizinischen Produkts in Verbindung stehende Erkrankung, unabhängig von der Kausalität, kann ein UE darstellen.

Die Klassifizierung der Nebenwirkungen erfolgte anhand des „Medical Dictionary for Regulatory Activities“ (MedDRA), Version 25.1, nach Systemorganklasse (SOC) und Preferred Term (PT). Die Einteilung in Schweregrade erfolgte gemäß „Common Terminology Criteria for Adverse Events“ (CTCAE), Version 4.03.

Als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) wird jedes UE definiert, das

- zum Tod führt;
- lebensbedrohlich ist (unmittelbares Todesrisiko);
- zur Hospitalisierung oder Verlängerung einer Hospitalisierung führt;
- zu andauernder oder erheblicher Invalidität (substanzielle Beeinträchtigung der Aktivitäten des täglichen Lebens) führt;
- zu einer kongenitalen Anomalie führt;
- jedes andere wichtige medizinische Ereignis, das eine medizinische oder chirurgische Intervention erfordert, um schwerwiegende Folgen zu verhindern.

Der Progress des untersuchten Malignoms (einschließlich Zeichen und Symptome der Progression sowie Hospitalisierung aufgrund von Zeichen und Symptomen der Progression) sollte, sofern es sich nicht um ein tödliches Ereignis handelt, nicht als SUE berichtet werden. Im Falle eines tödlichen Ereignisses während der Studie bzw. der Beobachtungszeit sollte das Ereignis, welches zum Tod geführt hat, als UE und SUE CTCAE-Grad 5 festgehalten werden.

UE und SUE sollten für 10 Wochen nach Erhalt der letzten Dosis Inotuzumab ozogamicin bzw. bis zum Beginn einer neuen Behandlung nachbeobachtet werden.

VOD/SOS sollen als SUE gewertet werden, unabhängig von Kausalität oder Schweregrad und für 1 Jahr nachbeobachtet werden, selbst wenn das Ereignis nach der Folgetherapie auftrat.

Es wurden für das FAS deskriptive Analysen für den primären Datenschnitt (Stratum 1A: 30.09.2022; Phase II: 07.10.2022) und den finalen Datenschnitt (31.07.2025) vorgelegt.

Bewertung

Die Operationalisierung ist überwiegend nachvollziehbar. Es ist unklar, weshalb keine einheitliche Nachbeobachtung von UE stattfand, unabhängig vom Beginn einer Folgetherapie.

Patientenrelevanz

Die Patientenrelevanz von Laborparametern ist unklar. Der Endpunkt wird in der vorliegenden Operationalisierung als patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV angesehen.

Validität

Die Erhebung der UE ist überwiegend valide.

2.3.5 Erhebungszeitpunkte

Eine Übersicht der Erhebungszeitpunkte der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte findet sich in Tabelle 7.

Tabelle 7: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte in der Studie ITCC-059

Studienvisite Endpunkt	Baseline ¹⁾	Behandlungs- phase	Behandlungs- ende (EOT)	Nachbeobachtung	
		bis zu 6 Zyklen ²⁾ InO	4 Wochen nach letzter InO-Dosis ³⁾	Sicherheit 10 Wochen nach letzter InO-Dosis ⁴⁾	Langzeit bis zu 3 Jahre ⁵⁾
Gesamtüberleben		x			
Gesamtansprechrate ⁶⁾⁷⁾	x	x ⁸⁾	x ⁸⁾		
Ereignisfreies Überleben ⁷⁾	x	x ⁸⁾	x ⁸⁾		x
MRD-Negativität ⁷⁾	x	x	x		
Unerwünschte Ereignisse ⁹⁾		x			x ¹⁰⁾

¹⁾ Tag -10 bis Tag 0.

²⁾ Die Erhebung fand zum letzten Tag des Dosierungsregimes je Zyklus statt. Zyklus 1: Tag 22 (bis Tag 42 möglich); ab Zyklus 2: Tag 28 (bis Tag 42 möglich).

³⁾ Falls eine neue Folgebehandlung initiiert wurde, sollte die Visite bis zu 4 Wochen nach Erhalt der letzten Dosis der Studienmedikation erfolgen, aber vor Beginn der neuen Therapie so zeitnah wie möglich.

⁴⁾ Entweder mind. 10 Wochen nach der letzten Dosis der Studienmedikation oder vor Beginn einer neuen onkologischen Therapie.

⁵⁾ Monatlich bis zu 12 Monate nach der letzten Dosis Inotuzumab ozogamicin: Krankheitsstatus, Anti-Krebstherapie, Informationen zu möglichen Stammzelltransplantationen; danach alle 3 Monate telefonisch bis zu 3 Jahre: Rezidive, alternative Therapien, Gesamtüberleben.

⁶⁾ Primärer Endpunkt der Phase-II-Kohorte.

⁷⁾ Endpunkt wird im Anhang der Nutzenbewertung dargestellt.

⁸⁾ Die Angaben beziehen sich auf die Probenentnahme aus dem Knochenmark bzw. der Entnahme eines Differentialblutbildes inklusive Erhebung der Thrombozytenzahl bzw. einer radiologischen Beurteilung.

⁹⁾ DLT während Zyklus 1 war der primäre Endpunkt der Kohorte Stratum 1A.

¹⁰⁾ VOD/SOS als SUE bis zu 1 Jahr nach Einschluss in die Studie unabhängig davon, ob eine Folgetherapie initiiert wurde.

Abkürzungen: DLT: Dosislimitierende Toxizität; EOT: End-of-Treatment-Visite; InO: Inotuzumab ozogamicin; MRD: Minimale Resterkrankung; SOS: Sinusoidales Obstruktionssyndrom; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; VOD: Veno-okklusive Erkrankung.

2.4 Statistische Methoden

Für die Studie liegt der SAP in Version 5.0 (19.08.2022) vor.

Analysepopulationen

Full Analysis Set (FAS): Alle Teilnehmenden, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.

Datenschnitte

Interimsanalysen waren nicht vorgesehen. Das Studiendesign für Stratum 1A war explorativ angelegt. Es wird angenommen, dass es sich bei dem primären Datenschnitt um den Datenschnitt zum Ende der Behandlung mit Inotuzumab ozogamicin handelt.

- Primärer Datenschnitt:
 - Stratum 1A: 30.09.2022
 - Phase II: 07.10.2022
- Finaler Datenschnitt zum Ende der Nachbeobachtung (bis zu 3 Jahre): 31.07.2025

Präspezifizierte Subgruppenanalysen

Es waren keine Subgruppenanalysen vorgesehen.

Präspezifizierung geplanter und durchgeführter Analysen

Für alle Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte waren deskriptive bzw. keine vergleichenden Analysen vorgesehen.

Für die Phase-II-Kohorte waren für die Endpunkte „Gesamtüberleben“ und „Ereignisfreies Überleben“ Überlebenszeitanalysen präspezifiziert.

Fehlende Werte und Daten-Imputation

Eine Imputation fehlender Daten war nicht vorgesehen.

Einschätzung der statistischen Auswertungen

Für den Endpunkt „MRD-Negativität“ war eine Auswertung anhand der Teilnehmenden mit Ansprechen vorgesehen. Dies entspricht nicht dem ITT-Prinzip. Daher wurde in der vorliegenden Nutzenbewertung der (prozentuale) Anteil an Personen mit MRD-Negativität bezogen auf das FAS berechnet.

2.5 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene

Da es sich bei der Studie ITCC-059 um eine Studie ohne Kontrollgruppe handelt, wird von einem hohen Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene ausgegangen.

3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studie

In die Kohorten Stratum 1A und Phase II der Studie ITCC-059 wurden insgesamt 41 Patientinnen und Patienten eingeschlossen. Ergebnisse liegen für den primären Datenschnitt (Stratum 1A: 30.09.2022; Phase II: 07.10.2022) und den finalen Datenschnitt zum Ende der Nachbeobachtungsphase (31.07.2025) vor. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird der finale Datenschnitt herangezogen.

Für Kohorte Stratum 1A (N = 25) wurden teilweise Studien-/Patientencharakteristika gepoolt für beide Dosisstufen (1,8 mg/m²: N = 13; 1,4 mg/m²: N = 12) berichtet. Eine Darstellung separat für die Dosisstufe 1,8 mg/m² (= zulassungskonform), konnte im Dossier nicht identifiziert werden.

3.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation

In Tabelle 8 sind die Studiencharakteristika der Kohorten „Stratum 1A (1,8 mg/m²)“ und „Phase II“ der Studie ITCC-059 dargestellt. Für den primären Datenschnitt wurde für 12 Personen (42,9 %) der Erhalt einer allo-HSZT angegeben, während es beim finalen Datenschnitt 1 Person (3,6 %) weniger war. Des Weiteren wurde „Andere“ in der Phase-II-Kohorte als Grund für den Abbruch der Einnahme der Studienmedikation für den primären Datenschnitt bei 7 Personen (25,0 %) und für den finalen Datenschnitt bei 8 Personen (28,6 %) angegeben.

Tabelle 8: Allgemeine Angaben; Studie ITCC-059 – Stratum 1A (1,8 mg/m²) und Phase II

Studie ITCC-059 Allgemeine Angaben	Stratum 1A (1,8 mg/m²) N = 13	Phase II N = 28
FAS ¹⁾ , n (%)	13 (100)	28 (100) ²⁾
Ende Behandlungsphase (primärer Datenschnitt: 31.07.2025)		
Abbruch der Einnahme der Studienmedikation, n (%)	13 (100)	28 (100)
Aufgrund von:		
allo-HSZT	1 (7,69)	11 (39,3) ⁴⁾
DLT	3 (23,1)	1 (3,57)
M3-Knochenmark ³⁾ nach Abschluss des 1. Zyklus der Behandlung	1 (7,69)	2 (7,14)
Krankheitsprogression	0 (0)	1 (3,57)
Rezidiv	1 (7,69)	0 (0)
Entzug der Einverständniserklärung	0 (0)	1 (3,57)
Entscheidung Ärztin/Arzt	2 (15,4)	2 (7,14)
Tod	0 (0)	1 (3,57)
Lost to Follow-up	0 (0)	1 (3,57)
Andere	5 (38,5)	8 (28,6) ⁵⁾
Mediane Behandlungsdauer (min; max)	k. A.	k. A.
Anzahl der Behandlungszyklen, Median (min; max)	k. A.	2 (1; 4) ⁶⁾
Mediane Beobachtungsdauer (min; max)	k. A.	k. A.
Ende der Studie (finaler Datenschnitt: 31.07.2025)		
Abbruch der Studie, n (%)	13 (100)	28 (100)
Aufgrund von:		
Beendigung der Behandlung und der Nachbeobachtungsphase	5 (38,5)	9 (32,1)
Tod	7 (53,8)	17 (60,7)
Lost to Follow-up	1 (7,69)	2 (7,14)
Mediane Behandlungsdauer (min; max)	k. A.	k. A.
Anzahl der Behandlungszyklen: Median (min; max)	k. A.	k. A.
Mediane Beobachtungsdauer (min; max)	k. A.	k. A.

¹⁾ Definition siehe Kapitel 2.4.

²⁾ 2 Personen wurden in die Studie aufgenommen, die nicht in das FAS aufgenommen wurden. Als Begründung wird für eine Person der Erhalt einer Dosierung von 1,4mg/m² angegeben; für die 2. Person konnten keine Angaben identifiziert werden.

³⁾ Mehr als 35 % Blasten im Knochenmark bei mind. 200 gezählten Zellen.

⁴⁾ Datenschnitt zum Abschluss der Behandlungsphase (07.10.2022): n = 12 (42,9 %).

⁵⁾ Datenschnitt zum Abschluss der Behandlungsphase (07.10.2022): n = 7 (25,0 %).

⁶⁾ Abschluss Zyklus 1: n = 13 (46,4 %), Zyklus 2: n = 9 (32,1 %), Zyklus 3: n = 5 (17,9 %) und Zyklus 4: n = 1 (3,6 %).

Abkürzungen: DLT: Dosislimitierende Toxizität; FAS: Full Analysis Set, k. A.: keine Angabe.

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation; Studie ITCC-059 – Stratum 1A (1,8 mg/m²) und Phase II, FAS (Datenschnitt: 30.09.2022 (Stratum 1A) bzw. 07.10.2022 (Phase II))

Studie ITCC-059 Charakterisierung der Studienpopulation	Stratum 1A 1,8 mg/m² N = 13¹⁾	Phase II N = 28
<i>Alter (Jahre)</i> MW (SD) Median (min; max)	k. A.	8,50 (4,67) 7,50 (1; 17)
<i>Altersgruppe (Jahre), n (%)</i> 1 bis < 2 2 bis < 6 6 bis < 12 12 bis < 18	k. A.	1 (3,57) 9 (32,1) 8 (28,6) 10 (35,7)
<i>Geschlecht, n (%)</i> männlich weiblich	k. A.	19 (67,9) 9 (32,1)
<i>Abstammung (genetisch), n (%)</i>	k. A.	k. A.
<i>Region – Europa, n (%)</i> Österreich Tschechien Frankreich Deutschland Israel Italien Niederlande Spanien	k. A.	28 (100) 1 (3,57) 1 (3,57) 7 (25,0) 4 (14,3) 2 (7,14) 9 (32,1) 3 (10,7) 1 (3,57)
<i>Vorhergehende Erkrankungen (SOC-Term, Inzidenz ab ≥ 15 %), n (%)</i> Mind. 1 Vorerkrankung Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems Kardiologische Erkrankungen Gastrointestinale Erkrankungen Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort Erkrankungen des Immunsystems Untersuchungen Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen Erkrankungen des Nervensystems Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	k. A.	23 (82,1) 13 (46,4) 5 (17,9) 7 (25,0) 8 (28,6) 5 (17,9) 17 (60,7) 9 (32,1) 5 (17,9) 6 (21,4)

Studie ITCC-059 Charakterisierung der Studienpopulation	Stratum 1A 1,8 mg/m² N = 13¹⁾	Phase II N = 28
<i>Mind. 1 vorherige Krebsvortherapie zu Studienbeginn, n (%)</i> Strahlentherapie Immuntherapie CAR-T-Zelltherapie Primäre monoklonale Antikörper-Therapie Chemotherapie allo-HSZT	k. A.	2 (7,14) 9 (32,1) 3 (10,7) 6 (21,4) 28 (100) 14 (50,0)
<i>Krankheitsdauer</i> Zeit ab Diagnose bis Einschluss in die Studie	k. A.	k. A.
<i>Baseline Diagnose / Art des Rezidivs, n (%)</i> 1. Rezidiv einer B-Vorläufer-ALL nach allo-HSZT Refraktäre B-Vorläufer-ALL ≥ 2. Rezidiv einer B-Vorläufer-ALL	k. A.	6 (21,4) 6 (21,4) 16 (57,1)
<i>WBC (10⁹/l)</i> MW (SD) Median (Min-Max)	k. A.	10 (24,9) 2,78 (1; 13)
<i>Lansky Performance Status (Alter ≤ 16 Jahre), n (%)</i> ≤ 60 70 80 90 100	k. A.	N = 27 0 (0) 9 (32,1) 4 (14,3) 6 (21,4) 8 (28,6)
<i>Karnofsky Performance Status (Alter ≥ 16 Jahre), n (%)</i> ≤ 60 70 80 90 100	k. A.	N = 1 0 (0) 1 (3,57) 0 (0) 0 (0) 0 (0)
<i>Blastenanteil im Knochenmark (%), n (%)</i> ≥ 5 bis < 25 25 bis 50 ≥ 50	k. A.	6 (21,4) 5 (17,9) 17 (60,7)
<i>Periphere Blastenzahl (x 10⁶/l), n (%)</i> 0 > 0–1.000 > 1.000–5.000 > 5.000–10.000 > 10.000	k. A.	0 (0) 20 (71,4) 6 (21,4) 0 (0) 2 (7,14)
<i>Periphere Blastenzahl (x 10⁶/l)</i> Median (min; max)	k. A.	181 (1; 15.433)
<i>CD22-Expression (MFI)</i> MW (SD) Median (min; max)	k. A.	2.687 (2.016) 2.297 (479; 9.619)
<i>Anteil CD22-positive Blasten im peripheren Blut (%), n (%)</i> ≥ 0 bis < 5 ≥ 5 bis < 25 ≥ 25	k. A.	13 (46,4) 4 (14,3) 11 (39,3)

Studie ITCC-059 Charakterisierung der Studienpopulation	Stratum 1A 1,8 mg/m² N = 13¹⁾	Phase II N = 28
<i>Anteil CD22-positive Blasten im peripheren Blut (%)</i> MW (SD) Median (min; max)	k. A.	21,38 (25,46) 6,50 (0; 84)

¹⁾ Es liegen nur Daten für die gesamte Kohorte des Stratums 1A (N = 25) vor, nicht jedoch separat für die Kohorte Stratum 1A mit der (zulassungskonformen) Dosisstufe 1,8 mg/m² (N = 13).

Abkürzungen: ALL: Akute lymphatische Leukämie; allo-HSZT: allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation; FAS: Full Analysis Set; k. A.: keine Angabe; MFI: Mittlere Fluoreszenzintensität; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; SOC: Systemorganklasse; WBC: White Blood Cell Count.

Protokollverletzungen

Anhand der in der Studie ITCC-059 dokumentierten Protokollverletzungen ergeben sich keine verzerrenden Aspekte für die Nutzenbewertung.

Begleitmedikation

Anhand der in der Studie ITCC-059 dokumentierten Begleitmedikation ergeben sich keine verzerrenden Aspekte für die Bewertung des Zusatznutzens.

Folgetherapien

In Tabelle 10 sind die Folgetherapien (allo-HSZT, CAR-T-Zelltherapie) der Studie ITCC-059 für den finalen Datenschnitt beschrieben. Als Folgetherapien sollten, gemäß Prüfprotokoll, nur allo-HSZT und CAR-T-Zelltherapie während der Nachbeobachtungsphase erhoben werden. Aussagen über weitere Folgetherapien sind demzufolge nicht möglich.

*Tabelle 10: Folgetherapien; Studie ITCC-059 – Stratum 1A (1,8 mg/m²) und Phase II, FAS
(Datenschnitt: 31.07.2025)*

Studie ITCC-059 Folgetherapien	Stratum 1A 1,8 mg/m² N = 13 n (%)	Phase II N = 28 n (%)
allo-HSZT		
Erhalt nach Behandlung mit Prüfmedikation	5 (38,5)	18 (64,3)
Erhalt nach Erreichen einer CR, CRi oder CRp	5 (38,5)	18 (64,3)
> 1 allo-HSZT	1 (7,69)	2 (7,14)
<i>Zeitpunkt des Erhalts einer allo-HSZT</i>		
< 2 Monate nach letzter Dosis der Prüfmedikation	2 (15,4)	11 (39,3)
≥ 2 Monate nach letzter Dosis der Prüfmedikation	3 (23,1)	7 (25,0)
<i>Spender</i>		
verwandt	3 (23,1)	10 (35,7)
nicht verwandt	2 (15,4)	8 (28,6)
<i>Stammzellquellen</i>		
Knochenmark	2 (15,4)	8 (28,6)
Nabelschnurblut	0 (0)	0 (0)
Peripheres Blut	2 (15,4)	10 (35,7)

Studie ITCC-059 Folgetherapien	Stratum 1A 1,8 mg/m² N = 13 n (%)	Phase II N = 28 n (%)
<i>Art der Konditionierung</i> myeloablativ nicht myeloablativ	5 (38,5) 0 (0)	18 (64,3) 0 (0)
<i>Krankheitsstatus zur Transplantation</i> Remission Keine Remission	5 (38,5) 0 (0)	17 (60,7) 1 (3,57)
CAR-T-Zelltherapie		
Erhalt nach Behandlung mit Prüfmedikation	3 (23,1)	10 (35,7)
Erhalt nach Erreichen einer CR, CRi oder CRp	3 (23,1)	10 (35,7)
Andere Folgetherapien	k. A.	k. A.

Abkürzungen: allo-HSZT: allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation; CR: Komplette Remission; CRi: Komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Regeneration; CRp: Komplette Remission mit unvollständiger Thrombozytenregeneration; FAS: Full Analysis Set; k. A.: keine Angabe.

3.2 Mortalität

Gesamtüberleben

In Tabelle 11 sind die Ergebnisse zum Gesamtüberleben der Kohorte Stratum 1A (1,8 mg/m²) und der Phase-II-Kohorte des finalen Datenschnitts dargestellt. Eine Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt konnte nur für die Phase-II-Kohorte identifiziert werden.

*Tabelle 11: Gesamtüberleben; Studie ITCC-059 – Stratum 1A (1,8 mg/m²) und Phase II, FAS
(Datenschnitt: 31.07.2025)*

Studie ITCC-059 Gesamtüberleben	Stratum 1A (1,8 mg/m²) N = 13	Phase II N = 28
Tod jeglicher Ursache, n (%)	7 (53,8)	17 (60,7)
Zensiert ¹⁾ , n (%)	6 (46,2)	11 (39,3)
Lost to Follow-up	1 (7,69)	2 (7,14)
Widerruf der Einwilligungserklärung	0 (0)	0 (0)
Lebend	5 (38,5)	9 (32,1)
Mediane Zeit bis zum Ereignis, in Monaten [95%-KI] ²⁾	38,2 [9,7; n. a.]	14,8 [5,5; n. a.]
Mediane Zeit bis zur Zensierung [95%-KI]	k. A.	k. A.
<i>Überlebenswahrscheinlichkeit, KM-Schätzer [95%-KI]³⁾</i>		
Monat 6	0,76 [0,43; 0,92]	0,64 [0,44; 0,79]
Monat 12	0,59 [0,28; 0,81]	0,54 [0,34; 0,70]
Monat 18	0,59 [0,28; 0,81]	0,46 [0,28; 0,63]
Monat 24	0,59 [0,28; 0,81]	0,43 [0,27; 0,60]

¹⁾ Teilnehmende ohne ein Ereignis werden zum letzten bekannten Datum, an dem sie lebend waren, zensiert.

²⁾ 95%-KI berechnet nach der Brookmeyer- und Crowley-Methode

³⁾ 95%-KI berechnet mittels Log-Log-Transformation nach der Greenwood-Formel

Abkürzungen: FAS: Full Analysis Set; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan Meier; n. a.: nicht anwendbar.

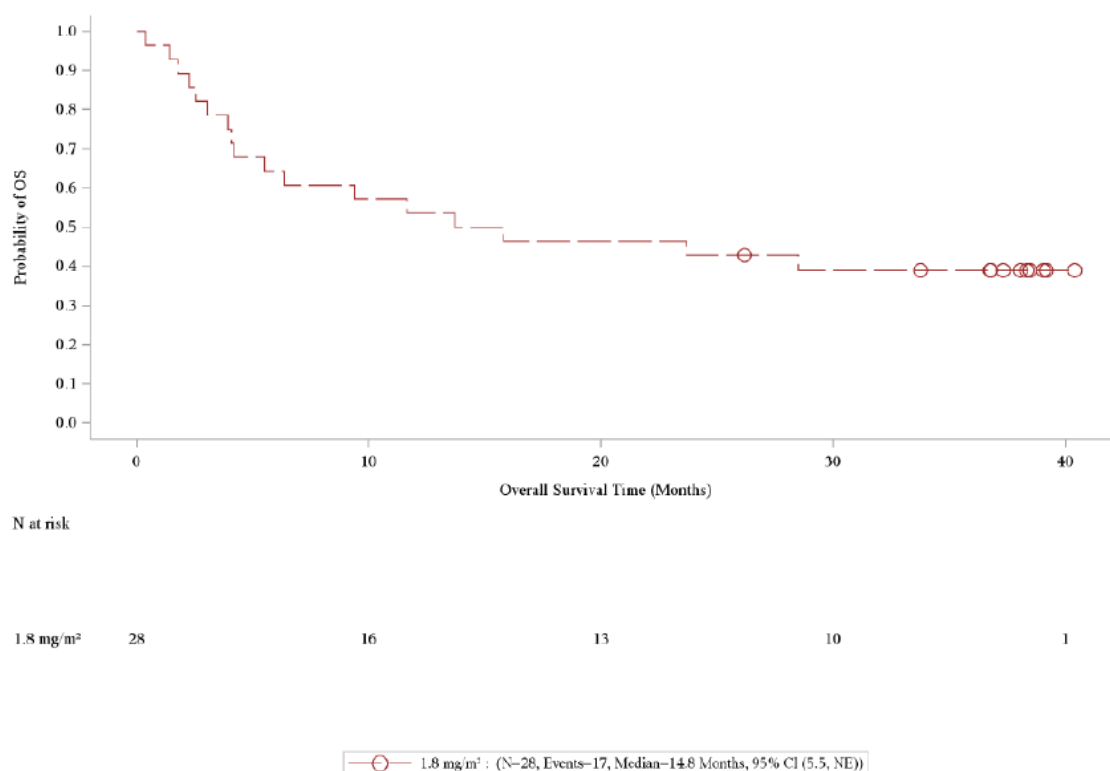


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Gesamtüberleben“;
Studie ITCC-059 – Phase-II-Kohorte, FAS (Datenschnitt: 31.07.2025)

3.3 Morbidität

Daten zu Morbiditätsendpunkten konnten aufgrund fehlender oder unklarer Patientenrelevanz nicht berücksichtigt werden.

Die Ergebnisse zu den Endpunkten „Gesamtansprechrate“, „Ereignisfreies Überleben“ und „MRD-Negativität“ werden im Anhang berichtet.

3.4 Lebensqualität

Es wurden keine Daten zur Lebensqualität erhoben.

3.5 Sicherheit

Für die Studie ITCC-059 (Kohorte Stratum 1A (1,8 mg/m²) und Phase-II-Kohorte) werden die Ergebnisse zu den UE für den finalen Datenschnitt vom 31.07.2025 dargestellt.

Eine Nachbeobachtung der UE war für bis zu 10 Wochen bzw. bis zum Beginn einer neuen Krebstherapie vorgesehen. VOD/SOS wurden als SUE bis zu einem Jahr nach Ende der Behandlung erhoben.

In der Phase-II-Kohorte erhielten die Teilnehmenden im Median 2 Zyklen (min; max: 1; 4) mit der Prüfmedikation (Datenschnitt: 07.10.2022); Angaben zur medianen Anzahl an Zyklen für die Kohorte Stratum 1A (1,8 mg/m²) liegen nicht vor. Für beide Kohorten wurden keine weiteren Informationen zur medianen Behandlungs-/Beobachtungszeit mit dem Dossier vorgelegt.

Tabelle 12: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE während der verblindeten Behandlungsphase; Studie ITCC-059 – Stratum 1A (1,8 mg/m²) und Phase II, FAS (Datenschnitt: 31.07.2025)

Studie ITCC-059 Zusammenfassung der UE	Stratum 1A (1,8 mg/m²) N = 13 n (%)	Phase II N = 28 n (%)
<i>Personen mit mindestens einem ...</i>		
UE (ergänzend dargestellt)	13 (100)	28 (100)
UE CTCAE-Grad 3 und 4 ¹⁾	12 (92,3)	23 (82,1)
SUE	8 (61,5)	16 (57,1)
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte	6 (46,2)	4 (14,3)

¹⁾ Es liegen keine Angaben zu UE CTCAE-Grad ≥ 3 (inkl. Grad 5) vor.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; FAS: Full Analysis Set; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis.

Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 13: UE mit Inzidenz ≥ 10 % in mindestens einer Kohorte; Studie ITCC-059 – Stratum 1A (1,8 mg/m²) und Phase II, FAS (Datenschnitt: 31.07.2025)

Studie ITCC-059 UE MedDRA-Systemorganklasse <i>Preferred Term</i>	Stratum 1A¹⁾ (1,8 mg/m²) N = 13 <i>n (%)</i>	Phase II²⁾ N = 28 <i>n (%)</i>
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	10 (76,9)	18 (64,3)
Anämie	6 (46,2)	12 (42,9)
Febrile Neutropenie	5 (38,5)	7 (25,0)
Kardiologische Erkrankungen	4 (30,8)	1 (3,57)
Sinustachykardie	2 (15,4)	1 (3,57)
Erkrankungen der Augen	2 (15,4)	1 (3,57)
Gastrointestinale Erkrankungen	10 (76,9)	19 (67,9)
Erbrechen	7 (53,8)	12 (42,9)
Konstipation	5 (38,5)	3 (10,7)
Übelkeit	5 (38,5)	9 (32,1)
Diarrhö	4 (30,8)	1 (3,57)
Bauchschmerzen	3 (23,1)	2 (7,14)
Bauchschmerzen im oberen Bereich	1 (7,69)	3 (10,7)
Mundhämorrhagie	2 (15,4)	1 (3,57)
Stomatitis	1 (7,69)	3 (10,7)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	8 (61,5)	20 (71,4)
Fieber	6 (46,2)	13 (46,4)
Gesichtsödem	4 (30,8)	4 (14,3)
Fatigue	4 (30,8)	2 (7,14)
Peripheres Ödem	3 (23,1)	0 (0)
Schmerzen	3 (23,1)	4 (14,3)
Schüttelfrost	2 (15,4)	0 (0)
Leber- und Gallenerkrankungen	2 (15,4)	2 (7,14)
Erkrankungen des Immunsystems	2 (15,4)	2 (7,14)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	6 (46,2)	11 (39,3)
Geräteassoziierte Infektion	2 (15,4)	1 (3,57)
Hautinfektion	2 (15,4)	1 (3,57)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	2 (15,4)	1 (3,57)
Untersuchungen	12 (92,3)	20 (71,4)
Thrombozytenzahl vermindert	8 (61,5)	12 (42,9)
Neutrophilenzahl vermindert	5 (38,5)	10 (35,7)
Anzahl weißer Blutkörperchen verringert	4 (30,8)	10 (35,7)
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	4 (30,8)	3 (10,7)

Studie ITCC-059 UE MedDRA-Systemorganklasse <i>Preferred Term</i>	Stratum 1A ¹⁾ (1,8 mg/m ²) N = 13 n (%)	Phase II ²⁾ N = 28 n (%)
Bilirubin im Blut erhöht	1 (7,69)	3 (10,7)
Aspartat-Aminotransferase erhöht	2 (15,4)	8 (28,6)
Lymphozytenzahl vermindert	2 (15,4)	3 (10,7)
Gewichtszunahme	2 (15,4)	2 (7,14)
Gewichtsreduktion	2 (15,4)	0 (0)
Alanin-Aminotransferase erhöht	1 (7,69)	7 (25,0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	6 (46,2)	12 (42,9)
Tumorlyse-Syndrom	0 (0)	5 (17,9)
Hypokaliämie	4 (30,8)	3 (10,7)
Verringerter Appetit	3 (23,1)	1 (3,6)
Erkrankungen der Muskel, des Skeletts und des Bindegewebes	7 (53,8)	4 (14,3)
Schmerzen in den Gliedmaßen	3 (23,1)	2 (7,14)
Eingeschränkte Gelenkbeweglichkeit	2 (15,4)	0 (0)
Muskelkrämpfe	2 (15,4)	0 (0)
Muskelschwäche	2 (15,4)	0 (0)
Erkrankungen des Nervensystems	4 (30,8)	7 (25,0)
Kopfschmerzen	2 (15,4)	5 (17,9)
Psychiatrische Erkrankungen	4 (30,8)	1 (3,9)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	3 (23,1)	1 (3,9)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	8 (61,5)	7 (25,0)
Husten	4 (30,8)	2 (7,14)
Dyspnoe	2 (15,4)	0 (0)
Epistaxis	2 (15,4)	2 (7,14)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	7 (53,8)	9 (32,1)
Hyperhidrose	2 (15,4)	0 (0)
Pruritus	2 (15,4)	3 (10,7)
Makulopapulöser Hautausschlag	2 (15,4)	3 (10,7)
Gefäßerkrankungen	3 (23,1)	10 (35,7)
Hämatom	2 (15,4)	4 (14,3)
Veno-okklusive Erkrankung	0 (0)	4 (14,3)

¹⁾ Angaben zur medianen Beobachtungs-/Behandlungsdauer oder der Anzahl an Zyklen mit der Prüfmedikation liegen nicht vor.

²⁾ Die Teilnehmenden erhielten im Median 2 Zyklen (min; max: 1; 4) mit der Prüfmedikation. Angaben zur medianen Beobachtungs-/Behandlungsdauer liegen nicht vor.

Abkürzungen: FAS: Full Analysis Set; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Schwere unerwünschte Ereignisse

Für den Datenschnitt vom 31.07.2025 liegen keine Analysen für schwere UE CTCAE Grad ≥ 3 auf SOC- und PT-Ebene vor.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Tabelle 14: SUE, die bei ≥ 5 % der Personen in mindestens einer Kohorte aufgetreten sind, nach Systemorganklasse und Preferred Term; Studie ITCC-059 – Stratum 1A (1,8 mg/m²) und Phase II, FAS (Datenschnitt: 31.07.2025)

Studie ITCC-059 SUE MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	Stratum 1A¹⁾ (1,8 mg/m²) N = 13 n (%)	Phase II²⁾ N = 28 n (%)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	2 (15,4)	5 (17,9)
Febrile Neutropenie	2 (15,4)	5 (17,9)
Gastrointestinale Erkrankungen	1 (7,69)	0 (0)
Diarrhö	1 (7,69)	0 (0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	0 (0)	2 (7,14)
Leber- und Gallenerkrankungen	1 (7,69)	3 (10,7)
Leberkrankheit mit Venenokklusion	1 (7,69)	3 (10,7)
Erkrankungen des Immunsystems	1 (7,69)	0 (0)
Graft-versus-Host-Erkrankung im Gastrointestinaltrakt	1 (7,69)	0 (0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	4 (30,8)	4 (14,3)
Geräteassoziierte Infektion	1 (7,69)	1 (3,57)
Geräte-assoziierte Sepsis	1 (7,69)	0 (0)
Pilzpneumonie	1 (7,69)	0 (0)
Infektion der Atemwege	1 (7,69)	1 (3,57)
Sepsis	1 (7,69)	2 (7,14)
Untersuchungen	2 (15,4)	0 (0)
Blutbilirubin im Blut erhöht	1 (7,69)	0 (0)
Neutrophilenzahl vermindert	1 (7,69)	0 (0)
Erkrankungen des Nervensystems	1 (7,69)	0 (0)
Intrakraniale Hämorrhagie	1 (7,69)	0 (0)
Gefäßerkrankungen	0 (0)	3 (10,7)
Veno-okklusive Erkrankung	0 (0)	3 (10,7)

¹⁾ Angaben zur medianen Beobachtungs-/Behandlungsdauer oder der Anzahl an Zyklen mit der Prüfmedikation liegen nicht vor.

²⁾ Die Teilnehmenden erhielten im Median 2 Zyklen (min; max: 1; 4) mit der Prüfmedikation. Angaben zur medianen Beobachtungs-/Behandlungsdauer liegen nicht vor.

Abkürzungen: FAS: Full Analysis Set; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis.

4 Diskussion der Methodik und Ergebnisse

4.1 Design und Methodik der Studie

Studiendesign

Die Studie ITCC-059 ist eine einarmige, nicht-kontrollierte, multizentrische Phase-I/II-Studie an pädiatrischen Patientinnen und Patienten (1–17 Jahre) mit r/r CD22-positiver B-Vorläufer-ALL. Phase I wird als explorativ angesehen und umfasste 4 Strata, während Phase II konfirmatorisch angelegt war. Für die Nutzenbewertung werden die Ergebnisse der Kohorte Stratum 1A (1,8 mg/m²) sowie der Phase-II-Kohorte der Studie ITCC-059 dargestellt. Primäres Ziel des Stratum 1A war die Bestimmung der maximal verträglichen Dosis oder der empfohlenen Phase-II-Dosis von Inotuzumab ozogamicin als Monotherapie. Das primäre Ziel der Phase II war die Untersuchung der Gesamtansprechrate der in Phase I ausgewählten Dosis von Inotuzumab ozogamicin als Monotherapie. Eine Applikation von bis zu 6 Zyklen der Prüfmedikation bei Teilnehmenden ohne bevorstehende allo-HSCT bzw. bei geplanter allo-HSCT eine Gabe von 2 bis maximal 3 Zyklen war möglich. Die allo-HSCT war nicht Bestandteil der Studienmedikation. Sofern bis Zyklus 3 kein Ansprechen (CR, CRi oder CRp) erreicht wurde, sollte die Behandlung abgebrochen werden. Eine Nachbeobachtung des Krankheitsstatus, alternativer Therapien und des Gesamtüberlebens war bis zu 3 Jahre vorgesehen, wobei diese ab Jahr 1 alle 3 Monate telefonisch erfolgte.

Für beide Kohorten liegt der primäre Datenschnitt zum Behandlungsende (Stratum 1A: 30.09.2022; Phase II: 07.10.2022) und der finale Datenschnitt (31.07.2025) vor. In Modul 4 werden die Ergebnisse des primären Datenschnitts herangezogen. Diese werden jedoch aufgrund der kürzeren Beobachtungsdauer als nicht adäquat angesehen und daher die Ergebnisse des finalen Datenschnitts in der vorliegenden Nutzenbewertung dargestellt. Für den im Anhang der Nutzenbewertung dargestellten Endpunkt „MRD-Negativität“ liegen nur Ergebnisse zum primären Datenschnitt vor.

Studienpopulation

In die Kohorte Stratum 1A (1,8 mg/m²) wurden 13 Personen und in die Phase-II-Kohorte 30 Personen aufgenommen. FAS als Analysepopulation für Wirksamkeit und Sicherheit war definiert als alle Personen, die in die Studie aufgenommen wurden und mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhielten (Kohorte Stratum 1A (1,8 mg/m²): N = 13; Phase-II-Kohorte: N = 28). 2 Personen wurden in die Studie aufgenommen, die nicht in das FAS aufgenommen wurden. Als Begründung wird für 1 Person der Erhalt einer Dosierung von 1,4 mg/m² angegeben, für die 2. Person konnten keine Angaben identifiziert werden.

Angaben zu den Patientencharakteristika liegen nur für die Phase-II-Kohorte vor, nicht jedoch für die Kohorte Stratum 1A (1,8 mg/m²).

In die Phase-II-Kohorte wurden Teilnehmende im medianen Alter von 7,5 Jahren (min; max: 1; 17) eingeschlossen. Der überwiegende Anteil an Personen war männlich (68 %). Der Lansky Performance Status (bei Personen ≤ 16 Jahre (n = 27)) lag bei 32 % zwischen 61 und 70 und bei 29 % zwischen 91 und 100. Bei über 61 % der Personen war der Blastenanteil im Knochenmark bei ≥ 50 und 71 % der Teilnehmenden wiesen eine periphere Blastenzahl ($\times 10^6/l$) > 0–1.000 auf. Einen Anteil von 0 bis < 5 CD22-positiver Blasten im peripheren Blut wiesen 46 % der Personen auf.

Es wurden jeweils 6 Personen (21 %) mit Erstrezidiv nach einer allo-HSCT bzw. mit einer refraktären B-Vorläufer-ALL und 16 Personen (57 %) mit ≥ 2. Rezidiv eingeschlossen. Alle Teilnehmenden hatten als vorangegangene Therapie eine Chemotherapie erhalten, 50 % eine allo-HSCT, 32 % eine Immuntherapie und 11 % eine CAR-T-Zelltherapie.

Für die Phase-II-Kohorte liegen keine Angaben zur Krankheitsdauer bis zum Einschluss in die Studie vor.

Folgetherapien

Als Folgetherapien wurden in der Studie ITCC-059 allo-HSZT und CAR-T-Zelltherapie erhoben. Die Ergebnisse für den finalen Datenschnitt (31.07.2025) sind in Tabelle 10 dargestellt. Der pU erhob beide Folgetherapien nur bei Personen, die vorher ein Ansprechen (CR, CRi oder CRp) erreichten. In den Studienunterlagen werden Handlungsempfehlungen zur Dosierung von Inotuzumab ozogamicin und zur Begleitmedikation bei Infragekommen einer allo-HSZT gemacht.

Bis zum finalen Datenschnitt (31.07.2025) haben 5 Personen (39 %) in der Kohorte Stratum 1A (1,8 mg/m²) und 18 (64 %) in der Phase-II-Kohorte eine allo-HSZT erhalten, 3 Personen (23 %) in der Kohorte Stratum 1A (1,8 mg/m²) und 10 (36 %) in der Phase-II-Kohorte erhielten eine CAR-T-Zelltherapie.

Alle Teilnehmenden, bis auf 1 Person in der Phase-II-Kohorte, befanden sich zum Zeitpunkt der allo-HSZT in Remission.

Informationen zu anderen Folgetherapien für die gesamte Studienpopulation (inkl. Personen ohne Erreichen eines Ansprechens (CR/CRi/CRp)) liegen nicht vor.

Studienmedikation

Das Follow-up der Studie (finaler Datenschnitt: 31.07.2025) beendeten 5 Personen (39 %) der Kohorte Stratum 1A (1,8 mg/m²) und 9 Personen (32 %) der Phase-II-Kohorte. Als häufigster Grund für den Abbruch der Studie wurde Tod (Kohorte Stratum 1A (1,8 mg/m²): n = 7 (54 %) vs. Phase-II-Kohorte: n = 17 (61 %)) angegeben.

Als häufigster Grund für den Abbruch der Studienmedikation wurden andere Gründe angegeben (Kohorte Stratum 1A (1,8 mg/m²): 39 % vs. Phase-II-Kohorte: 29 %). Zwischen beiden Kohorten bestehen Unterschiede im Anteil an Personen bei den Gründen, die zum Abbruch der Studienmedikation führten: allo-HSZT (Kohorte Stratum 1A (1,8 mg/m²) vs. Phase-II-Kohorte: 8 vs. 39 %), DLT (23 vs. 4 %).

Die mediane Anzahl an erhaltenen Zyklen mit der Prüfmedikation betrug für die Phase-II-Kohorte 2 Zyklen. Angaben zur medianen Behandlungs- und Beobachtungszeit für den finalen Datenschnitt liegen für die Kohorte nicht vor.

Für die Kohorte Stratum 1A (1,8 mg/m²) konnten keine Angaben zu medianer Anzahl an Zyklen, Behandlungsdauer oder Beobachtungsdauer bis zum finalen Datenschnitt identifiziert werden.

4.2 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation

Zulassungsstatus und Anwendungsgebiet

Inotuzumab ozogamicin ist gemäß Fachinformation zugelassen als Monotherapie zur Behandlung pädiatrischer Patientinnen und Patienten im Alter von 1 Jahr oder älter mit CD22-positiver r/r B-Vorläufer-ALL, nach allo-HSZT oder nach Rezidiv mit sehr hohem Risiko oder nach ≥ 2 Vortherapien. Patientinnen und Patienten mit Ph⁺-Erkrankung sollten alle relevanten BCR-ABL-gerichteten Behandlungsoptionen ausgeschöpft haben. [14]

Gemäß Fachinformation sollte Inotuzumab ozogamicin in 3- bis 4-Wochen-Zyklen verabreicht werden. Für Personen mit bevorstehender allo-HSZT wird eine Behandlungsdauer von 2 Zyklen empfohlen; ein 3. Zyklus kann für Personen erwogen werden, die nach 2 Zyklen keine CR oder CRi einschließlich negativer MRD erreicht haben. Für Personen ohne bevorstehende allo-HSZT können maximal 6 Zyklen verabreicht werden. Personen, die innerhalb von 3 Zyklen keine CR oder CRi erreichen, sollten die Behandlung abbrechen. Die empfohlene Gesamtdosis beträgt 1,8 mg/m² je Zyklus. Der 1. Zyklus dauert 3 Wochen, kann aber auf 4 Wochen verlängert werden, falls die

Patientin / der Patient eine CR oder CRi erreicht hat und/oder um eine Erholung von etwaiger Toxizität zu ermöglichen. Für die darauffolgenden Zyklen beträgt die empfohlene Gesamtdosis bei Erreichen einer CR/CRi 1,5 mg/m² je Zyklus. Die Dauer nachfolgender Zyklen beträgt 4 Wochen. [14]

Bei dem vorliegenden Anwendungsgebiet handelt es sich um eine Zulassungserweiterung für pädiatrische Patientinnen und Patienten im Alter ≥ 1 Jahr und < 18 Jahre. Für die Nutzenbewertung wird die einarmige multizentrische Phase-I/II-Studie ITCC-059 herangezogen. Die Patientinnen und Patienten der Kohorte Stratum 1A (Kohorte 1,8 mg/m²; N = 13) und der Phase-II-Kohorte (N = 28) erhielten die zulassungskonforme Dosis von 1,8 mg/m². Ergebnisse für Stratum 3 (sehr hohes Risiko-Profil der r/r B-Vorläufer-ALL) und Stratum 4 (r/r CD22-positive B-Vorläufer-ALL) lagen zum Zeitpunkt der Zulassung nicht vor und wurden mit dem Dossier nicht vorgelegt.

Gemäß der Ein- und Ausschlusskriterien der Studie ITCC-059 war eine voraussichtliche Lebenserwartung von mindestens 6 Wochen notwendig, um in die Studie aufgenommen werden zu können. Es waren sämtliche Vortherapien (u. a. allo-HSZT, CAR-T-Zelltherapie) erlaubt.

Die Patientenpopulation entspricht weitestgehend dem Anwendungsgebiet. In die Phase-II-Kohorte wurden 68 männliche Patienten eingeschlossen, das mediane Alter betrug 7,5 Jahre (min; max: 1; 17). Inotuzumab ozogamicin ist ab einem Alter von 1 Jahr zugelassen, jedoch bestehen bezüglich der Altersgruppe < 2 Jahre Unsicherheiten, da in die Phase-II-Kohorte nur 1 Person < 2 Jahre eingeschlossen wurde.

Es wurden 57 % der Teilnehmenden mit ≥ 2 . Rezidiv einer B-Vorläufer-ALL und jeweils 21 % mit 1. Rezidiv nach einer allo-HSZT bzw. refraktärer B-Vorläufer-ALL eingeschlossen. Es wurden keine Personen nach 1. Rezidiv mit sehr hohem Risiko in die Studie aufgenommen. Angaben zum Ph⁺-Status der Patientenpopulation liegen ebenfalls nicht vor, jedoch sollen gemäß Zulassung alle relevanten BCR-ABL-gerichteten Behandlungsoptionen ausgeschöpft werden.

Für die Kohorte Stratum 1A (1,8 mg/m²) wurden keine Patientencharakteristika mit dem Dossier eingereicht.

Übertragbarkeit auf deutschen Versorgungskontext

Die Studie fand im europäischen Raum statt, 1 Person (3 %) aus Deutschland wurde in die Phase-II-Kohorte eingeschlossen. Eine Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ist anzunehmen.

4.3 Zusammenfassende Beurteilung zum Verzerrungspotential und zur Ergebnissicherheit

Da es sich um eine einarmige Studie handelt, wird von einem hohen Verzerrungspotential ausgegangen.

Für Kohorte Stratum 1A (1,8 mg/m²) liegen keine Informationen bezüglich Patientencharakteristika, medianer Behandlungs-/Beobachtungsdauer oder Anzahl applizierter Zyklen der Prüfmedikation vor. Für die Phase-II-Kohorte konnten keine Angaben zur medianen Behandlungs-/Beobachtungsdauer identifiziert werden. Eine Einschätzung zur Studienpopulation der Kohorte Stratum 1A (1,8 mg/m²) und bezüglich möglicher Unterschiede in Wirksamkeit und Sicherheit zwischen den beiden Kohorten ist daher nicht möglich.

4.4 Mortalität

Es liegen Ergebnisse für die Kohorte Stratum 1A (1,8 mg/m²) und die Phase-II-Kohorte für den finalen Datenschnitt vom 31.07.2025 vor. Angaben zur medianen Beobachtungszeit in der Studie konnten nicht identifiziert werden.

Bis zum finalen Datenschnitt verstarben 7 Personen (54 %) in der Kohorte Stratum 1A (1,8 mg/m²) und 17 Personen (61 %) in der Phase-II-Kohorte. Die mediane Zeit bis zum Ereignis betrug 38 bzw. 15 Monate. Die Überlebenswahrscheinlichkeit für Monat 24 lag bei 59 bzw. 43 %.

Aufgrund des einarmigen Studiendesigns wird von einem hohen Verzerrungspotential ausgegangen. Es ergeben sich zudem Unsicherheiten aufgrund fehlender Informationen, u. a. zur medianen Beobachtungszeit beider Kohorten und zu den Patientencharakteristika der Kohorte Stratum 1A (1,8 mg/m²).

Eine Interpretation und Bewertung der Mortalität ist aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe nicht möglich. Der Effekt von Inotuzumab ozogamicin auf die Mortalität kann anhand der vorgelegten Daten nicht beurteilt werden.

4.5 Morbidität

Für die Endpunktkategorie „Morbidität“ legte der pU in Modul 4 Daten zu den Endpunkten „Gesamtansprechrate“, „Ereignisfreies Überleben“, „Kumulative Inzidenz von Nichtansprechen oder Rezidiv“, „MRD-Negativität“, „Komplette Remissionsrate“, „Partielles Ansprechen“, „Dauer des Ansprechens“ und „Direkte HSZT-Rate“ vor. Die detaillierte Bewertung der Endpunkte ist Kapitel 2.3.2 zu entnehmen. Ergebnisse zu Morbiditätsendpunkten wurden aufgrund nicht-gegebener bzw. unklarer Operationalisierung nicht dargestellt.

Es wurden daher keine bewertungsrelevanten Daten zur Morbidität erhoben.

4.6 Lebensqualität

Eine Erhebung der Lebensqualität wurde in der Zulassungsstudie ITCC-059 nicht durchgeführt.

4.7 Sicherheit

Für die Kohorte Stratum 1A (1,8 mg/m² (N = 13) und die Phase-II-Kohorte (N = 28) der Studie ITCC-059 werden die Ergebnisse zu den UE für den finalen Datenschnitt (31.07.2025) dargestellt.

Eine Nachbeobachtung der UE war für bis zu 10 Wochen bzw. bis zum Beginn einer neuen Anti-Krebsbehandlung vorgesehen. VOD/SOS wurden als SUE bis zu 1 Jahr nach Ende der Behandlung erhoben.

In der Phase-II-Kohorte erhielten die Teilnehmenden im Median 2 Zyklen (min; max: 1; 4) mit der Prüfmedikation (Datenschnitt: 07.10.2022); für die Kohorte Stratum 1A (1,8 mg/m²) liegen keine Angaben vor. Weitere Informationen zur medianen Behandlungs-/Beobachtungszeit der beiden Kohorten wurden mit dem Dossier nicht vorgelegt.

Der Progress des untersuchten Malignoms (einschließlich Zeichen und Symptome der Progression sowie Hospitalisierung aufgrund von Zeichen und Symptomen der Progression) sollte, sofern es sich nicht um ein tödliches Ereignis handelt, nicht als SUE berichtet werden.

Es traten in beiden Kohorten bei allen Teilnehmenden UE auf. Der Anteil an Personen mit einem UE CTCAE-Grad 3 oder 4 war in der Kohorte Stratum 1A (1,8 mg/m²) geringfügig höher gegenüber der Phase-II-Kohorte (92 vs. 82 %) sowie auch bei UE, die zum Abbruch der Studienmedikation

fürten (46 vs. 14 %). SUE wurden bei 62 % in der Kohorte Stratum 1A (1,8 mg/m²) und bei 57 % in der Phase-II-Kohorte beobachtet.

In der Kohorte Stratum 1A (1,8 mg/m²) waren die häufigsten UE (mindestens 40 %) auf SOC-Ebene „Untersuchungen“ (92 %), „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ (77 %), „Gastrointestinale Erkrankungen“ (77 %), „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ (62 %), „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ (62 %), „Erkrankungen der Muskel, des Skeletts und des Bindegewebes“ (54 %), „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“ (54 %), „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ (46 %) sowie „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (46 %) und auf PT-Ebene „Thrombozytenzahl vermindert“ (62 %), „Erbrechen“ (54 %), „Fieber“ (46 %) sowie „Anämie“ (46 %).

In der Phase-II-Kohorte waren die häufigsten UE (mindestens 40 %) auf SOC-Ebene „Untersuchungen“ (71 %), „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ (71 %), „Gastrointestinale Erkrankungen“ (68 %), „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ (64 %) sowie „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ (43 %) und auf PT-Ebene „Fieber“ (46 %), „Anämie“ (43 %), „Erbrechen“ (43 %) sowie „Thrombozytenzahl vermindert“ (43 %).

In der Kohorte Stratum 1A (1,8 mg/m²) waren die häufigsten SUE (mindestens 15 %) auf SOC-Ebene „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (31 %), „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ (15 %) sowie „Untersuchungen“ (15 %) und auf PT-Ebene „Febrile Neutropenie“ (15,4 %).

In der Phase-II-Kohorte waren die häufigsten SUE (mindestens 15 %) auf SOC-Ebene „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ (18 %) und auf PT-Ebene „Febrile Neutropenie“ (18 %).

Für schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) auf SOC und PT-Ebene liegen keine Ergebnisse für den finalen Datenschnitt vor.

Gemäß EPAR ergaben sich keine neuen Bedenken bezüglich der Sicherheit von Inotuzumab ozogamicin bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten. Die beobachteten UE stimmen u. a. mit der erwachsenen Patientenpopulation überein. Ähnlich der erwachsenen Studienpopulation wurde eine VOD bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten gehäuft beobachtet. Das Risiko sei bei Personen mit anschließender allo-HSCT und/oder mit einem gewissen Grad einer Leberfunktionsstörung erhöht. Insgesamt werden, gemäß EPAR, die identifizierten Risiken als kontrollierbar angesehen. [5]

Aufgrund des einarmigen Studiendesigns kann die Sicherheit von Inotuzumab ozogamicin nicht abschließend beurteilt werden.

5 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Angaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

6 Zusammenfassung der Nutzenbewertung

Inotuzumab ozogamicin ist zugelassen als Monotherapie für pädiatrische Patienten ab 1 Jahr mit CD22-positiver B-Vorläufer-ALL: Beim ersten Rezidiv nach allo-HSCT; nach jedem ersten Rezidiv bei Patienten mit sehr hohem Risiko, nach einem zweiten oder weiteren Rezidiv; und bei denen mit refraktärer Erkrankung. Patienten mit Ph⁺-Erkrankung sollten alle relevanten BCR-ABL-gerichteten Behandlungsoptionen ausgeschöpft haben.

Die Nutzenbewertung von Inotuzumab ozogamicin basiert auf der zulassungsbegründenden Studie ITCC-059, eine einarmige, nicht-kontrollierte, multizentrische Phase-I/II-Studie an pädiatrischen Patientinnen und Patienten (1–17 Jahre) mit r/r CD22-positiver B-Vorläufer-ALL. Für die Nutzenbewertung werden die Ergebnisse der Kohorte Stratum 1A (1,8 mg/m²) der Phase I sowie der Phase-II-Kohorte der Studie ITCC-059 dargestellt. Primäres Ziel des Stratums 1A war die Bestimmung der maximal verträglichen Dosis oder der empfohlenen Phase-II-Dosis von Inotuzumab ozogamicin als Monotherapie. Das primäre Ziel der Phase II war die Untersuchung der Gesamtansprechrate der in Phase I ausgewählten Dosis von Inotuzumab ozogamicin als Monotherapie. Für beide Kohorten liegt der finale Datenschnitt (31.07.2025) vor.

Die Ergebnisse der in der Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte der Studie werden in der folgenden Tabelle zusammengefasst.

Weitergehende, über die Angaben in der nachfolgenden zusammenfassenden Tabelle hinausgehende Erläuterungen zur Methodik und den Ergebnissen der Endpunkte, finden sich in den jeweiligen Kapiteln 2.3 bis 2.5 und 3.2 bis 3.5 der Nutzenbewertung.

Tabelle 15: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie ITCC-059

Studie ITCC-059 ¹⁾ Darstellung der Ergebnisse	Inotuzumab ozogamicin Monotherapie			
	Stratum 1A (1,8 mg/m ²) ²⁾ N = 13		Phase II N = 28	
Mortalität				
Gesamtüberleben	N ³⁾	Personen mit Ereignis, n (%); Mediane Zeit bis zum Ereignis, Monate [95%-KI] ⁴⁾	N ³⁾	Personen mit Ereignis, n (%); Mediane Zeit bis zum Ereignis, Monate [95%-KI] ⁴⁾
Todesfälle	13	7 (53,8); 38,2 [9,7; n. a.]	28	17 (60,7); 14,8 [5,5; n. a.]
		KM-Schätzer [95%-KI] ⁵⁾		KM-Schätzer [95%-KI] ⁵⁾
Zu Studienmonat 24	13	0,59 [0,28; 0,81]	28	0,43 [0,27; 0,60]
Sicherheit				
Unerwünschte Ereignisse ⁶⁾	N ³⁾	Personen mit Ereignis, n (%)	N ³⁾	Personen mit Ereignis, n (%)
UE CTCAE-Grad 3 und 4	13	12 (92,3)	28	23 (82,1)
SUE	13	8 (61,5)	28	16 (57,1)
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte	13	6 (46,2)	28	4 (14,3)

¹⁾ Für die Phase-II-Kohorte betrug die mediane Anzahl an erhaltenen Zyklen der Prüfmedikation 2 (min; max: 1; 4); für die Kohorte Stratum 1A (1,8 mg/m²) liegen keine Informationen vor. Mit dem Dossier wurden zudem für den finalen Datenschnitt keine Angaben zu den medianen Behandlungs-/Beobachtungszeiten für beide Kohorten eingereicht.

²⁾ Angaben zur zulassungsrelevanten Dosierung (1,8 mg/m²).

³⁾ Die Anzahl entspricht denjenigen Personen, die für die Berechnung der jeweiligen Maßzahlen herangezogen wurden.

⁴⁾ 95%-KI berechnet nach der Brookmeyer- und Crowley-Methode.

⁵⁾ 95%-KI berechnet mittels Log-Log-Transformation nach der Greenwood-Formel.

⁶⁾ Weitere Ergebnisse zur Sicherheit (UE nach Organsystemen und Einzelereignisse) sind in Kapitel 3.5 dargestellt.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan Meier; n. a.: nicht anwendbar; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis.

Referenzen

1. **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* 2008;111(12):5477-5485. <https://dx.doi.org/10.1182/blood-2008-01-132837>.
2. **Bruggemann M, Schrauder A, Raff T, Pfeifer H, Dworzak M, Ottmann OG, 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. <https://dx.doi.org/10.1038/leu.2009.268>.
3. **Conter V, Bartram CR, Valsecchi MG, Schrauder A, Panzer-Grumayer R, Moricke 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* 2010;115(16):3206-3214. <https://dx.doi.org/10.1182/blood-2009-10-248146>.
4. **Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO).** Akute Lymphatische Leukämie (ALL) [online]. Stand. März 2026. Berlin (GER): DGHO; 2026. [Zugriff: 13.07.2026]. (onkopedia leitlinien). URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/akute-lymphatische-leukaemie-all/@@guideline/html/index.html>.
5. **European Medicines Agency (EMA).** Besponsa (Inotuzumab ozogamicin): European public assessment report for paediatric studies submitted according to Article 46 of the Regulation (EC) No 1901/2006: EMA/PAM/0000319860 [online]. 26.03.2026. Amsterdam (NED): EMA. [Zugriff: 11.06.2026]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/besponsa-pam-0000319860-epar-assessment-report_en.pdf.
6. **Flohr T, Schrauder A, Cazzaniga G, Panzer-Grumayer 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. <https://dx.doi.org/10.1038/leu.2008.5>.
7. **National Comprehensive Cancer Network (NCCN).** Pediatric acute lymphoblastic leukemia; version 1.2026 [online]. Plymouth Meeting (USA): NCCN; 2026. [Zugriff: 13.07.2026]. (NCCN clinical practice guidelines in oncology). URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ped_all.pdf.
8. **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. *J Clin Oncol* 2022;40(9):956-967. <https://dx.doi.org/10.1200/JCO.21.01693>.
9. **Pfizer.** 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; final full clinical study report version 4.0, supplement version 1.0 [unveröffentlicht]. 27.11.2025.

10. **Pfizer.** 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; final full clinical study report, version 4.0 [unveröffentlicht]. 26.09.2023.
11. **Pfizer.** 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; protocol, version 6 [unveröffentlicht]. 01.09.2025.
12. **Pfizer.** 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; statistical analysis plan, version 5 [unveröffentlicht]. 19.08.2022.
13. **Pfizer.** 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 or very high-risk first relapse B-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia [online]. NCT05748171. In: ClinicalTrials.gov. Last update: 14.08.2026. [Zugriff: 19.08.2026]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05748171>.
14. **Pfizer Pharma.** BESPONSA® 1 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 05.2026. Frankfurt/Main. [Zugriff: 11.06.2026]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
15. **Pfizer Pharma.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Modul 4 A - Anhang G: Inotuzumab ozogamicin, Monotherapie zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen ab 1 Jahr mit rezidivierender oder refraktärer, CD22-positiver B-Vorläufer-ALL [unveröffentlicht]. 29.05.2026.
16. **Pfizer Pharma.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Modul 4 A: Inotuzumab ozogamicin, Monotherapie zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen ab 1 Jahr mit rezidivierender oder refraktärer, CD22-positiver B-Vorläufer-ALL.; Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [unveröffentlicht]. 29.05.2026.
17. **Van Dongen JJ, Seriu T, Panzer-Grumayer ER, Biondi A, Pongers-Willems MJ, Corral L, et al.** Prognostic value of minimal residual disease in acute lymphoblastic leukaemia in childhood. Lancet 1998;352(9142):1731-1738. [https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)04058-6](https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(98)04058-6).
18. **Yang W, Qin M, Jia C, Wang B, Zhu G, Zheng H.** Prognostic impact of the level of minimal residual disease prior to allogeneic hematopoietic stem cell transplantation on pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia: a 10-year single-center study. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2026;26(4):e430-e441 e432. <https://dx.doi.org/10.1016/j.clml.2025.08.007>.

Anhang

Gesamtansprechrates

In Tabelle 16 sind die Ergebnisse zum Endpunkt „Gesamtansprechrates“ dargestellt. Ergebnisse zum finalen Datenschnitt (31.07.2025) liegen nicht vor. Eine Erhebung des Endpunkts war nur bis zum Ende der Behandlungsphase vorgesehen.

*Tabelle 16: Gesamtansprechrates, Studie ITCC-059 – Stratum 1A (1,8 mg/m²) und Phase II, FAS
(Datenschnitt: 30.09.2022 (Stratum 1A) bzw. 07.10.2022 (Phase II))*

Studie ITCC-059 Gesamtansprechrates	Stratum 1A (1,8 mg/m²) N = 13 n (%)	Phase II N = 28 n (%)
Gesamtansprechrates (CR/CRi/CRp) ¹⁾²⁾ , n (%)	11 (84,6) ³⁾	22 (78,6)
CR	11 (84,6)	18 (64,3)
CRi	0 (0)	3 (10,7)
CRp	0 (0)	1 (3,57)

¹⁾ Gesamtansprechrates definiert als das Erreichen einer CR, CRi oder CRp (Definition siehe Abschnitt 2.3.2.).

²⁾ Primärer Endpunkt der Phase-II-Kohorte.

³⁾ Für eine Person liegen keine Daten vor.

Abkürzungen: CR: Komplette Remission; CRi: Komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Regeneration; CRp: Komplette Remission mit unvollständiger Thrombozytenregeneration; FAS: Full Analysis Set.

Ereignisfreies Überleben

Die Ergebnisse zum Endpunkt „Ereignisfreies Überleben“ sind in Tabelle 17 und die Kaplan-Meier-Kurve in Abbildung 2 dargestellt; eine Kaplan-Meier-Kurve konnte nur für die Phase-II-Kohorte identifiziert werden.

Tabelle 17: Ereignisfreies Überleben; Studie ITCC-059 – Stratum 1A (1,8 mg/m²) und Phase II, FAS (Datenschnitt: 31.07.2025)

Studie ITCC-059 Ereignisfreies Überleben	Stratum 1A (1,8 mg/m²) N = 13	Phase II N = 28
Ereignisfreies Überleben ¹⁾ , n (%)	8 (61,5)	20 (71,4)
Induktionsversagen	1 (7,69)	6 (21,4)
Rezidiv	6 (46,2)	8 (28,6)
Tod	1 (7,69)	6 (21,4)
Zensiert ²⁾ , n (%)	5 (38,5)	8 (28,6)
Lost to Follow-up	4 (30,8)	6 (21,4)
Ohne Ereignis	1 (7,69)	2 (7,14)
Mediane Zeit bis zum Ereignis, in Monaten [95%-KI] ³⁾	14,2 [2,1; n. a.]	6,7 [2,6; 13,5]
Mediane Zeit bis zur Zensierung [95%-KI]	k. A.	k. A.
<i>Überlebenswahrscheinlichkeit, KM-Schätzer [95%-KI]⁴⁾</i>		
Monat 6	0,68 [0,36; 0,87]	0,56 [0,4; 0,70]
Monat 12	0,51 [0,22; 0,75]	0,36 [0,19; 0,53]
Monat 18	0,34 [0,11; 0,60]	0,32 [0,16; 0,49]
Monat 24	0,34 [0,11; 0,60]	0,32 [0,16; 0,49]

¹⁾ „Ereignisfreies Überleben“ als kombinierter Endpunkt ist definiert als das Auftreten eines den folgenden Ereignissen: Nicht-Erreichen einer CR/CRI/CRp, Rezidiv, Tod jeglicher Ursache, Auftreten eines Zweitmalignoms.

²⁾ Teilnehmende ohne ein Ereignis werden zum letzten bekannten Datum, an dem sie lebend waren, zensiert.

³⁾ 95%-KI berechnet nach der Brookmeyer- und Crowley-Methode.

⁴⁾ 95%-KI berechnet mittels Log-Log-Transformation nach der Greenwood-Formel.

Abkürzungen: CR: Komplette Remission; CRI: Komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Regeneration; CRp: Komplette Remission mit unvollständiger Thrombozytenregeneration; FAS: Full Analysis Set; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan Meier; n. a.: nicht anwendbar.

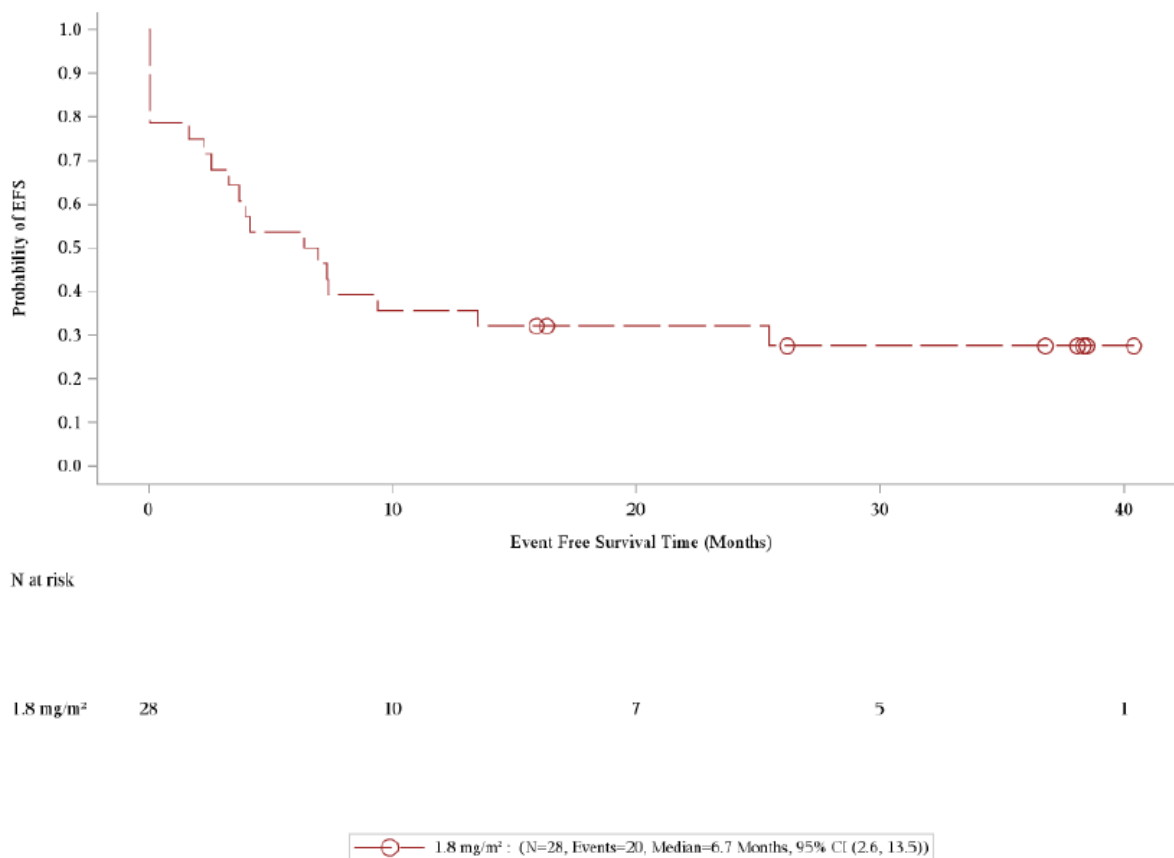


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Ereignisfreies Überleben“;
Studie ITCC-059 – Phase-II-Kohorte, FAS (Datenschnitt: 31.07.2025)

MRD-Negativität

In Tabelle 18 sind die Ergebnisse zum Endpunkt „MRD-Negativität“ dargestellt. Ergebnisse zum finalen Datenschnitt (31.07.2025) liegen nicht vor. Eine Erhebung des Endpunkts war nur bis zum Ende der Behandlungsphase vorgesehen.

*Tabelle 18: MRD-Negativität, Studie ITCC-059 – Stratum 1A (1,8 mg/m²) und Phase II, FAS
(Datenschnitt: 30.09.2022 (Stratum 1A) bzw. 07.10.2022 (Phase II))*

Studie ITCC-059 MRD-Negativität	Stratum 1A (1,8 mg/m²) N = 13¹⁾²⁾ n (%)	Phase II N = 28²⁾ n (%)
Gesamt ³⁾ , mittels Durchflusszytometrie ⁴⁾⁵⁾	10 (76,9)	22 (78,6)
Gesamt, mittels RQ-PCR ²⁾⁶⁾	9 (69,2)	19 (67,9)

¹⁾ Für eine Person liegen keine Daten vor.

²⁾ Eigene Berechnung der Prozentangaben bezogen auf das FAS.

³⁾ Es wurde keine MRD-Negativität separat für jeden Zyklus ermittelt.

⁴⁾ MRD-Negativität: < 0,01 % leukämischer Blasten im Knochenmark, bestimmt mittels Durchflusszytometrie,

⁵⁾ MRD-Negativitätsrate wurde definiert als der Anteil der Personen mit MRD-Negativität bezogen auf Teilnehmende, die ein objektives Ansprechen (CR/CRI/CRp; Definition siehe Kapitel 2.3.2) aufweisen.

⁶⁾ MRD-Negativität: <1 × 10⁻⁴ leukämischer Blasten pro kernhaltige Zelle mittels RQ-PCR.

Abkürzungen: CR: Komplette Remission; CRI: Komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Regeneration; CRp: Komplette Remission mit unvollständiger Thrombozytenregeneration; FAS: Full Analysis Set; MRD: Minimale Resterkrankung; RQ-PCR: Real-time Quantitative Polymerase Chain Reaction.