

Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM- RL):Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Inotuzumab Ozogamicin

Vom 18. Januar 2018

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 18. Januar 2018 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 12. Dezember 2017 (BAnz AT 28.12.2017 B7), wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Inotuzumab Ozogamicin wie folgt ergänzt:**

Inotuzumab Ozogamicin

Beschluss vom: 18. Januar 2018

In Kraft getreten am: 18. Januar 2018

BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

Zugelassenes Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 29. Juni 2017):

BESPONSA ist indiziert als Monotherapie für die Behandlung von Erwachsenen mit rezidivierender oder refraktärer CD22-positiver B-Vorläufer-ALL (akuter lymphatischer Leukämie). Erwachsene Patienten mit Philadelphia-Chromosom-positiver (Ph⁺) rezidivierender oder refraktärer B-Vorläufer-ALL sollten eine vorhergehende erfolglose Behandlung mit mindestens 1 Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI) aufweisen.

1. Ausmaß des Zusatznutzens des Arzneimittels

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. Halbsatz SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bestimmt gemäß 5. Kapitel § 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. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

Ausmaß des Zusatznutzens:

gering

Studienergebnisse nach Endpunkten:

Studie B1931022 (INO-VATE ALL)¹: Inotuzumab Ozogamicin vs. Chemotherapie²

Endpunkt	Interventionsgruppe Inotuzumab Ozogamicin		Kontrollgruppe Chemotherapie		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Überlebenszeit (Monate) [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit (Monate) [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio ^a [97,5 %-KI] p-Wert ^b Absolute Differenz
Mortalität					
Gesamtüberleben (OS)					
Datenschnitt: 04.01.2017	164	7,7 [6,0; 9,2] 131 (79,9)	162	6,2 [4,7; 8,3] 136 (84,0)	0,75 [0,57; 0,99] 0,011 1,5 Monate
Endpunkt	Interventionsgruppe Inotuzumab Ozogamicin		Kontrollgruppe Chemotherapie		Intervention vs. Kontrolle
	N	<i>Patienten mit Ereignis n (%)</i> [95 %-KI]	N	<i>Patienten mit Ereignis n (%)</i> [95 %-KI]	Differenz der CR-/ CRi-Raten in % [97,5 %-KI] p-Wert ^c
Morbidität					
Rate der CR/CRi					
Datenschnitt: 02.10.2014 ^d	109	88 (80,7) [72,1; 87,7]	109	32 (29,4) [21,0; 38,8]	51,4 [38,4; 64,3] < 0,001
Datenschnitt: 08.03.2016 ^e	164	120 (73,2) [65,7; 79,8]	162	50 (30,9) [23,9; 38,6]	42,3 [31,2; 53,5] < 0,001
Rate der CR					
Datenschnitt: 02.10.2014 ^d	109	39 (35,8) [26,8; 45,5]	109	19 (17,4) [10,8; 25,9]	18,3 [5,2; 31,5] 0,001
Datenschnitt: 08.03.2016 ^e	164	55 (33,5) [26,4; 41,3]	162	26 (16,0) [10,8; 22,6]	17,5 [7,0; 28,0] < 0,001

(Fortsetzung)

¹ Soweit nicht anders angegeben, Daten aus: Nutzenbewertung des G-BA vom 16. Oktober 2017

² Die Chemotherapie bestand aus einer von drei präspezifizierten Optionen: A) FLAG (Fludarabin + Cytarabin + granulozytenstimulierender Faktor) oder B) Cytarabin und Mitoxantron oder C) HiDAC-basierte Therapie (hochdosiertes Cytarabin).

Endpunkt	Interventionsgruppe Inotuzumab Ozogamicin		Kontrollgruppe Chemotherapie		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patienten mit Ereignis n (%) [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%) [95 %-KI]	Differenz der MRD- Negativitäts-Raten in % [95 %-KI] p-Wert ^c
Rate der MRD-Negativität bei Patienten mit CR oder CRi ^f					
Datenschnitt: 08.03.2016	120	92 (76,7) [68,1; 83,9]	50	19 (38,0) [24,7; 52,8]	k. A. k. A. < 0,001
Rate der MRD-Negativität bei Patienten mit CR ^g					
Datenschnitt: 08.03.2016	55	49 (89,1) [77,8; 95,9]	26	12 (46,2) [26,6; 66,6]	k. A. k. A. < 0,001
Endpunkt	Interventionsgruppe Inotuzumab Ozogamicin		Kontrollgruppe Chemotherapie		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patienten mit Ereignis n (%) [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%) [95 %-KI]	Differenz der HSZT- Raten in % [95 %-KI] p-Wert ^c
Rate der HSZT unmittelbar nach Erreichen einer CR oder CRi ^h					
Datenschnitt: 04.01.2017	164	65 (39,6) ⁱ [32,1; 47,6]	162	17 (10,5) ⁱ [6,2; 16,3]	29,1 [20,3; 38,0] < 0,001
Rate der HSZT unabhängig vom Erreichen einer CR oder CRi ^h					
Datenschnitt: 04.01.2017	164	70 (42,7) ⁱ [35,0; 50,6]	162	18 (11,1) ⁱ [6,7; 17,0]	31,6 [22,6; 40,6] < 0,001
Endpunkt	Interventionsgruppe Inotuzumab Ozogamicin		Kontrollgruppe Chemotherapie		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Überlebenszeit (Monate) [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Überlebenszeit (Monate) [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
Symptomatik (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur Verschlechterung)					
<i>Keine verwertbaren Daten</i>					
Gesundheitszustand (VAS des EQ-5D – Zeit bis zur Verschlechterung)					
<i>Keine verwertbaren Daten</i>					

(Fortsetzung)

Endpunkt	Interventionsgruppe Inotuzumab Ozogamicin		Kontrollgruppe Chemotherapie		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Überlebenszeit (Monate) [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit (Monate) [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur Verschlechterung)

Keine verwertbaren Daten

Endpunkt	Interventionsgruppe Inotuzumab Ozogamicin		Kontrollgruppe Chemotherapie		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Überlebenszeit (Monate) [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit (Monate) [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio ^a [95 %-KI] p-Wert ^l

Nebenwirkungen^k

Unerwünschte Ereignisse (UE)

UE	164	k. A. <i>163 (99,4)</i>	143	k. A. <i>143 (100)</i>	-
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	164	0,2 [0,1; 0,3] <i>149 (90,9)</i>	143	0,2 [0,1; 0,2] <i>138 (96,5)</i>	0,74 [0,59; 0,94] 0,01
Schwerwiegende UE (SUE)	164	4,9 [3,3; n. e.] <i>85 (51,8)</i>	143	6,9 [1,2; n. e.] <i>72 (50,3)</i>	0,92 [0,67; 1,26] 0,59
Therapieabbruch aufgrund von UE	164	5,6 [4,9; n. e.] <i>31 (18,9)</i>	143	n. e. [n. e.; n. e.] <i>11 (7,7)</i>	1,01 [0,48; 2,15] 0,98

UE von besonderem Interesse

Potentielle VOD-/SOS-Fälle	164	n. e. [n. e.; n. e.] <i>23 (14,0)</i>	143	n. e. [n. e.; n. e.] <i>3 (2,1)</i>	6,90 [2,04; 23,38] < 0,01
Potentielle Hy's-Law-Fälle	164	n. e. [n. e.; n. e.] <i>3 (1,8)</i>	143	n. e. [n. e.; n. e.] <i>4 (2,8)</i>	0,55 [0,12; 2,50] 0,43
Febrile Neutropenie (CTCAE- Grad < 5)	164	n. e. [n. e.; n. e.] <i>44 (26,8)</i>	143	0,7 [0,5; n. e.] <i>77 (53,8)</i>	0,40 [0,28; 0,58] < 0,01

(Fortsetzung)

Endpunkt	Interventionsgruppe Inotuzumab Ozogamicin		Kontrollgruppe Chemotherapie		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Überlebenszeit (Monate) [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit (Monate) [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio ^a [95 %-KI] p-Wert ^j

Neutropenische Sepsis (CTCAE-Grad < 5)	164	n.e. [n.e.; n.e.] 5 (3,0)	143	n.e. [n.e.; n.e.] 6 (4,2)	0,70 [0,21; 3,00] 0,56
Hospitalisierungen	164	0,0 [0,0; 0,1] 136 (82,9)	143	0,0 [n.e.; n.e.] 135 (94,4)	0,69 [0,54; 0,88] < 0,01

- a Stratifizierte Cox-Proportional-Hazards-Regression; Stratifikationsfaktoren: Dauer der ersten Remission (< 12 vs. ≥ 12 Monate), Salvage-Behandlung (Salvage 1 vs. Salvage 2), Alter des Patienten bei Randomisierung (< 55 vs. ≥ 55 Jahre)
- b Einseitiger stratifizierter Logrank-Test. Stratifikationsfaktoren: siehe „a“
- c Einseitiger Chi-Quadrat-Test oder exakter Fisher-Test (falls ein Zellwert < 5)
- d Datenschnitt der als primär definierten Analyse des Endpunktes komplette Remission (CR/CRi). Dies ist der einzige Datenschnitt, zu dem der Endpunkt CR/CRi sowohl durch das Endpunkt-Bewertungskomitee als auch im Studienzentrum bewertet wurde. Die dargestellten Daten basieren auf der Bewertung durch das Endpunkt-Bewertungskomitee. Für 11 Patienten (10,1 %) im Inotuzumab Ozogamicin-Arm und 36 Patienten (33,0 %) im Chemotherapie-Arm konnte keine Bewertung vorgenommen werden.
- e Die dargestellten Daten basieren auf der Bewertung im Studienzentrum. Für 6 Patienten (3,7 %) im Inotuzumab Ozogamicin-Arm und 27 Patienten (16,7 %) im Chemotherapie-Arm konnte keine Bewertung vorgenommen werden.
- f Für 6 Patienten (5 %) im Inotuzumab Ozogamicin-Arm und 5 Patienten (10,0 %) im Chemotherapie-Arm konnte keine Bewertung vorgenommen werden.
- g Für 2 Patienten (3,6 %) im Inotuzumab Ozogamicin-Arm und 2 Patienten (7,7 %) im Chemotherapie-Arm konnte keine Bewertung vorgenommen werden.
- h Nach Erhalt der ersten Dosis der Studienmedikation und vor Beginn einer Post-Induktionstherapie
- i Ein Patient der Kontrollgruppe erhielt eine autologe HSZT. Die übrigen Patienten erhielten alle eine allogene HSZT (Angaben aus: Dossier zu Inotuzumab Ozogamicin (Modul 4A) und schriftliche Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers).
- j Zweiseitiger stratifizierter Logrank-p-Wert
- k Datenschnitt: 04.01.2017

Verwendete Abkürzungen: CR: komplette Remission; CRi: komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Regeneration; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30 Item; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; HSZT: hämatopoetische Stammzelltransplantation; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MRD: minimale Resterkrankung; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n. e.: nicht erreicht; SOS: sinusoidales Obstruktionsyndrom; VAS: visuelle Analogskala; VOD: venöse okklusive Leberkrankheit; vs.: versus

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

ca. 120 – 200 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu BESPONSA® (Wirkstoff: Inotuzumab Ozogamicin) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 19. Dezember 2017):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004119/WC500231261.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Inotuzumab Ozogamicin darf nur durch in der Therapie von Patienten mit akuter lymphatischer Leukämie (ALL) erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie erfolgen.

Es sind die Hinweise zum klinischen Management einer Lebertoxizität einschließlich venöser okklusiver Leberkrankheiten (VOD)/sinusoidalen Obstruktionssyndromen (SOS) zu beachten. Inotuzumab Ozogamicin erhöhte das Risiko für VOD/SOS bei Patienten mit rezidivierender oder refraktärer ALL im Vergleich zu Standard-Chemotherapeutika signifikant. Das höchste Risiko bestand bei Patienten unter anschließender hämatopoetischer Stammzelltransplantation (HSZT).

Vor Beginn einer Behandlung mit Inotuzumab Ozogamicin muss mithilfe einer validierten und sensitiven Untersuchung eine CD22-Positivität der ALL Zellen > 0 % festgestellt werden.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Inotuzumab Ozogamicin	109 125,24 € – 327 375,72 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15.12.2017)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
Inotuzumab Ozogamicin	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	3	6 – 18	426 € – 1 278 €

II. Der Beschluss tritt vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 18. Januar 2018 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 18. Januar 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken