GBA
Gemeinsamer
Bundesausschuss

Tragende Gründe

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Inotuzumab ozogamicin (Neues Anwendungsgebiet: akute lymphatische Vorläufer B-Zell-Leukämie, rezidiviert/refraktär, nach allogener Stammzelltransplantation oder nach Rezidiv mit sehr hohem Risiko oder nach ≥ 2 Vortherapien, CD22+, pädiatrische Patienten ≥ 1 Jahr)

Vom 19. November 2026

Inhalt

1. Rechtsgrundlage ... 2

2. Eckpunkte der Entscheidung ... 3

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels ... 4

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Inotuzumab ozogamicin (Bespona) gemäß Fachinformation ... 4

2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise ... 4

2.1.3 Kurzfassung der Bewertung ... 8

2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen ... 9

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung ... 10

2.4 Therapiekosten ... 10

3. Bürokratiekostenermittlung ... 14

4. Verfahrensablauf ... 14

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (GBA) den Nutzen aller erstattungsfähigen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen.

Für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drugs), die nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen sind, gilt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbsatz SGB V der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Absatz 1 Satz 11 2. Halbsatz SGB V). § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbsatz SGB V fingiert somit einen Zusatznutzen für ein zugelassenes Orphan Drug, obschon eine den in § 35a Absatz 1 Satz 3 Nr. 2 und 3 SGB V i.V.m. 5. Kapitel §§ 5 ff. der Verfahrensordnung des GBA (VerfO) niedergelegten Grundsätzen entsprechende Bewertung des Orphan Drugs nicht durchgeführt worden ist. Unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise ist gemäß § 5 Absatz 8 AM-NutzenV nur das Ausmaß des Zusatznutzens zu quantifizieren.

Die aus der gesetzlich angeordneten Bindung an die Zulassung resultierenden Beschränkungen bei der Nutzenbewertung von Orphan Drugs entfallen jedoch, wenn der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apotheken-verkaufspreisen sowie außerhalb der vertragsärztlichen Versorgung einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 30 Millionen Euro übersteigt. Dann hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den GBA Nachweise gemäß 5. Kapitel § 5 Absatz 1 bis 6 VerfO, insbesondere zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zu der vom GBA entsprechend 5. Kapitel § 6 VerfO festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der GBA, 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 SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der GBA 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 GBA 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 unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise durch den GBA bewertet.

Dementsprechend hat der GBA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die Umsatzschwelle gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt. Die Bewertung des GBA ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der GBA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Wirkstoff Inotuzumab ozogamicin (Besponsa) wurde am 15. Juli 2017 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 6. Mai 2026 hat Inotuzumab ozogamicin die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nummer 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, Satz 7) eingestuft wird.

Inotuzumab ozogamicin zur Behandlung der akuten lymphatischen Leukämie ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens und die Aussagekraft der Nachweise werden auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den GBA bewertet.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 29. Mai 2026, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des GBA zum Wirkstoff Inotuzumab ozogamicin mit dem neuen Anwendungsgebiet

„Besponsa wird angewendet als Monotherapie für pädiatrische Patienten ab 1 Jahr mit CD22-positiver B-Vorläufer-ALL: 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.“ eingereicht.

Der GBA hat die Nutzenbewertung durchgeführt und das IQWiG mit der Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. September 2026 zusammen mit der Bewertung des IQWiG auf den Internetseiten des GBA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der GBA hat seinen Beschluss auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom GBA durchgeführten Dossierbewertung, der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen (IQWiG G26-13) und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen.

Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der GBA die für die Zulassung relevanten Studien nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Satz 1 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien in Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf

die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden wurde in der Nutzenbewertung von Inotuzumab ozogamicin nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der GBA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Inotuzumab ozogamicin (Besponsa) gemäß Fachinformation

Besponsa wird angewendet als Monotherapie für pädiatrische Patienten ab 1 Jahr mit CD22-positiver B-Vorläufer-ALL: 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.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 6. Oktober 2026):

Siehe neues zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Inotuzumab ozogamicin wie folgt bewertet:

<u>Pädiatrische Patientinnen und Patienten ab 1 Jahr mit CD22-positiver B-Vorläufer-ALL; beim ersten Rezidiv nach Allo-hämatopoetischer Stammzelltransplantation; nach jedem ersten Rezidiv bei sehr hohem Risiko; nach einem zweiten oder weiteren Rezidiv; bei refraktärer Erkrankung</u>

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

Begründung:

Für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Inotuzumab ozogamicin zur Behandlung von pädiatrischen Patientinnen und Patienten ab 1 Jahr mit CD22-positiver B-Vorläufer-ALL (akute lymphatische Leukämie) legt der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse des Stratum 1A und der Phase II-Kohorte der pivotalen Studie ITCC-059 und der Studie INO-Ped-ALL-1 vor.

Studie ITCC-059

Bei der Studie ITCC-059 handelt es sich um eine seit 19. Januar 2017 laufende einarmige, nicht-kontrollierte, multizentrische Phase-I/II-Studie an pädiatrischen Patientinnen und Patienten im Alter von 1 bis 17 Jahren mit rezidivierter oder refraktärer (r/r) CD22-positiver B-Vorläufer-ALL. Die Studie wurde in 22 Studienzentren, überwiegend in Europa, durchgeführt.

Die Phase I der Studie umfasste vier Strata. Im Stratum 1A wurde die maximal verträgliche Dosis bestimmt. In das Stratum 1A wurden 25 Patientinnen und Patienten eingeschlossen, von denen 13 die zugelassene Dosierung von Inotuzumab ozogamicin erhielten (Stratum 1A (1,8 mg/m^2)). Der primäre Endpunkt des Stratums 1A war die dosislimitierende Toxizität während des ersten Zyklus der Therapie.

In der Phase II der Studie wurde die Wirksamkeit der in Stratum 1A ausgewählten Dosierung untersucht. Insgesamt wurden 30 Patientinnen und Patienten in die Phase II eingeschlossen, von denen zwei nicht in die Analysepopulation aufgenommen wurden.

In Stratum 1A (1,8 mg/m²) und in der Phase II wurden Patientinnen und Patienten mit einem ersten Rezidiv einer B-Vorläufer-ALL nach einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation (allo-HSZT), mit einem zweiten oder höheren Rezidiv einer B-Vorläufer-ALL sowie mit einer refraktären B-Vorläufer-ALL eingeschlossen.

Die Behandlung mit Inotuzumab ozogamicin erfolgte als Monotherapie über bis zu sechs Zyklen bzw. bei geplanter allo-HSZT über zwei bis maximal drei Zyklen, wobei die allo-HSZT selbst nicht Bestandteil der Studienmedikation war.

Stratum 1A und Phase II der Studie ITCC-059 sind abgeschlossen. Für beide Kohorten liegen Ergebnisse zum primären Datenschnitt bei Behandlungsende (Stratum 1A: 30. September 2022; Phase II: 7. Oktober 2022) sowie zum finalen Datenschnitt (31. Juli 2025) vor. Es werden die Ergebnisse des finalen Datenschnitts für die Nutzenbewertung herangezogen.

Studie INO-Ped-ALL-1

Bei der Studie INO-Ped-ALL-1 handelt es sich um eine einarmige, nicht-kontrollierte, in Japan durchgeführte Phase-I-Studie an pädiatrischen Patientinnen und Patienten. Aufgrund der niedrigen Patientenzahl (n = 6) und der kurzen Nachbeobachtungsdauer von 6,65 Monaten sind aus der Studie keine für die Nutzenbewertung relevanten Ergebnisse ableitbar.

Zu den Ergebnissen der Studie ITCC-059:

Mortalität

Das Gesamtüberleben wurde in der Studie ITCC-059 operationalisiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum Tod jeglicher Ursache.

Zum Zeitpunkt des finalen Datenschnittes waren insgesamt im Stratum 1A 7 (53,8 %) und in der Phase II 17 (60,7 %) verstorben.

Das mediane Gesamtüberleben betrug im Stratum 1A 38,2 Monate und in der Phase II 14,8 Monate.

Die Überlebenswahrscheinlichkeit für Monat 24 lag im Stratum 1A bei 59 % und in der Phase II bei 43 %.

Da keine vergleichenden Daten vorliegen, lässt sich auf Basis dieser Ergebnisse keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens treffen.

Morbidität

Gesamtansprechrate

Die Gesamtansprechrate war der primäre Endpunkt der Phase II und ein sekundärer Endpunkt des Stratum 1A der Studie ITCC-059.

Die Gesamtansprechrate war definiert als der Anteil der Patientinnen und Patienten, die ein Ansprechen gemäß den modifizierten Kriterien des „National Comprehensive Cancer Network“ (NCCN) erreichten (Komplette Remission, CR; Komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Regeneration, CRi; Komplette Remission mit unvollständiger Thrombozytenregeneration, CRp).

Die CR ist ein wichtiger Prognosefaktor und relevant für die Therapieentscheidung in der vorliegenden Indikation. Eine CR verbunden mit einer für die Patientin oder den Patienten spürbaren Abnahme von Krankheitssymptomen ist für die Nutzenbewertung grundsätzlich patientenrelevant. Es ist unklar, ob dem Erreichen einer CRi bzw. CRp eine vergleichbare klinische Relevanz wie dem Erreichen einer CR zukommt.

Vorliegend erfolgte die Erhebung der Gesamtansprechrate nicht symptombezogen, sondern auf Basis von Laboruntersuchungen. Eine Validierung der Gesamtansprechrate als Surrogatparameter für patientenrelevante Endpunkte liegt nicht vor.

Der Endpunkt wird in der vorliegenden Bewertung als Endpunkt unklarer Relevanz eingestuft und nur ergänzend dargestellt.

Unabhängig davon erlaubt das einarmige Studiendesign keine vergleichende Bewertung der Daten.

MRD-Negativität

Ein negativer MRD-Status ist in den vorliegenden Studien definiert als weniger als < 0,01 % leukämische Blasten im Knochenmark oder $< 1 \times 10^{-4}$ leukämische Blasten pro kernhaltige Zelle bestimmt mittels „Real-time Quantitative Polymerase Chain Reaction“ (RQ-PCR). Für den Endpunkt der „MRD-Negativität“ sind ausschließlich Daten des primären Datenschnitts verfügbar.

Das Erreichen der MRD-Negativität wird als ein wichtiger Prognosefaktor in der Therapie der ALL angesehen. Eine Validierung der MRD-Negativität als Surrogatparameter für das Gesamtüberleben liegt nicht vor. Der Endpunkt MRD-Negativität wird als Endpunkt unklarer Relevanz eingestuft und ergänzend dargestellt. Unabhängig davon erlaubt das einarmige Studiendesign keine vergleichende Bewertung der Daten.

Ereignisfreies Überleben (EFS)

Das Scheitern eines kurativen Therapieansatzes wird grundsätzlich als patientenrelevant erachtet. Das vorliegende Anwendungsgebiet umfasst ein sehr heterogenes Patientenkollektiv in einem weit fortgeschrittenen, vorbehandelten Erkrankungsstadium. Die allo-HSZT nach der Behandlung mit Inotuzumab ozogamicin stellt eine potenziell kurative Therapieoption dar. Die alleinige Behandlung mit Inotuzumab ozogamicin ist nicht ausreichend, um eine Kuration zu erzielen. Gemäß Studienprotokoll und Fachinformation hängt die Anzahl der Zyklen mit Inotuzumab ozogamicin davon ab, ob eine allo-HSZT geplant ist. Bei bevorstehender allo-HSZT werden zwei Zyklen empfohlen, ohne bevorstehende allo-HSZT können bis zu sechs Zyklen verabreicht werden.

Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass für einen hinreichend relevanten Anteil der Patientinnen und Patienten ein kurativ intendierter Therapieansatz vorliegt

Die Aussagekraft des Endpunktes EFS ist davon abhängig, inwieweit die gewählten Einzelkomponenten dazu geeignet sind, das Scheitern der potenziellen Heilung durch den vorliegenden kurativen Therapieansatz hinreichend abzubilden.

Das EFS ist in der Studie ITCC-059 definiert als der Zeitraum zwischen Beginn der Studienbehandlung und erstes Auftreten eines der folgenden Ereignisse:

- Nichterreichen einer CR/CRi/CRp
- Auftreten eines Rezidivs nach Erreichen einer Remission, definiert als:
  - ≥ 5 % leukämische Blasten in Knochenmarkaspiration und/oder -biopsie mittels Durchflusszytometrie bestätigt

    - pathologische/radiologische Hinweise auf eine extramedulläre Erkrankung, einschließlich eines ZNS-Status 3 oder einer klinischen ZNS-Beteiligung mit radiologischer Bestätigung (MRT)
- Tod jeglicher Ursache
- Auftreten eines zweiten Malignoms

Bezüglich der gewählten Einzelkomponenten bleibt unklar, zu welchem Zeitpunkt das Nichterreichen einer CR bewertet wurde.

Hinsichtlich der Folgetherapien im Anschluss an die Behandlung mit Inotuzumab ozogamicin verbleibt zudem eine Unsicherheit, inwieweit bei einem Nichterreichen einer CR durch Behandlung mit Inotuzumab ozogamicin weitere Therapien eingesetzt wurden, die das Erreichen einer CR und allo-HSZT ermöglichten.

Insgesamt wird die Operationalisierung im vorliegenden Anwendungsgebiet als hinreichend geeignet erachtet das Scheitern des kurativen Therapieansatzes abzubilden.

Da keine vergleichenden Daten vorliegen, lässt sich auf Basis der Ergebnisse keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens treffen.

Direkte HSZT-Rate

In der Studie ITCC-059 lag die Entscheidung zur Durchführung einer allo-HSZT im Ermessen des ärztlichen Prüfpersonals.

In der Studie ITCC-059 haben 5 Patientinnen und Patienten (38,5 %) im Stratum 1A und 18 Patientinnen und Patienten (64,3 %) in der Phase II eine allo-HSZT nach Behandlung mit Inotuzumab ozogamicin erhalten.

Eine Darstellung der Gründe, warum Patientinnen und Patienten eine allo-HSZT erhielten oder nicht, liegt nicht vor.

Mögliche Ursachen können z. B. eine nicht erreichte Remission bzw. ausreichende Remissionstiefe, der Allgemeinzustand, das Fehlen eines passenden Spenders, eine vorangegangene allo-HSZT oder patientenindividuelle Präferenzen sein. Des Weiteren ist die Durchführbarkeit einer allo-HSZT vom jeweiligen nationalen Versorgungskontext abhängig.

Die Operationalisierung in der Studie ITCC-059 ist jedoch nur teilweise nachvollziehbar, wesentliche Informationen zur Interpretation der Ergebnisse zu diesem Endpunkt liegen nicht in ausreichendem Ausmaß vor, weshalb diese keine belastbaren Aussagen zu Therapieeffekten auf die Durchführung bzw. Möglichkeit der Durchführung einer allo-HSZT erlauben. Der Endpunkt Direkte HSZT-Rate wird daher im Beschluss nur ergänzend dargestellt. Unabhängig davon erlaubt das einarmige Studiendesign keine vergleichende Bewertung der Daten.

<u>Lebensqualität</u>

In der Studie ITCC-059 wurden keine Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben.

<u>Nebenwirkungen</u>

Unerwünschte Ereignisse (UEs) gesamt

In Stratum 1A sowie in Phase II der Studie ITCC-059 traten bei allen Patientinnen und Patienten unerwünschte Ereignisse auf. Diese werden nur ergänzend dargestellt.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)

Bei 8 (61,5 %) der Patientinnen und Patienten in Stratum 1A und bei 16 (57,1 %) in Phase II trat mindestens ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis auf.

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)

Mindestens ein schweres UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 trat bei 12 (92,3 %) der Patientinnen und Patienten in Stratum 1A und bei 23 (82,1 %) in Phase II auf.

Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen

Bei 6 (61,5 %) der Patientinnen und Patienten in Stratum 1A und bei 4 (14,3 %) in Phase II trat ein unerwünschtes Ereignis auf, das zum Abbruch der Studienmedikation führte.

Aufgrund des einarmigen Studiendesigns ist eine vergleichende Bewertung der Nebenwirkungen nicht möglich.

Gesamtbewertung

Für die Nutzenbewertung von Inotuzumab ozogamicin zur Behandlung von pädiatrischen Patientinnen und Patienten ab 1 Jahr mit CD22-positiver B-Vorläufer-ALL (akute lymphatische Leukämie) liegen Ergebnisse des Stratum 1A und der Phase II-Kohorte der einarmigen, nicht-kontrollierten, multizentrischen Phase-I/II-Studie ITCC-059 und der Studie INO-Ped-ALL-1 vor. Für die Nutzenbewertung werden die Ergebnisse des finalen Datenschnitts des Stratum 1A und der Phase II-Kohorte der Studie ITCC-059 herangezogen.

Es liegen Ergebnisse zu Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen vor. In der Studie ITCC-059 wurden keine Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben.

Für die Nutzenbewertung werden die Endpunkte Gesamtüberleben, Gesamtansprechen, MRD-Negativität, EFS und HSZT-Rate sowie die Endpunkte zu den Nebenwirkungen herangezogen.

Aufgrund des einarmigen Studiendesigns der Studie ITCC-059, lässt sich auf Basis der Studienergebnisse keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens treffen. In der Gesamtschau stuft der GBA das Ausmaß des Zusatznutzens von Inotuzumab ozogamicin für pädiatrische Patientinnen und Patienten ab 1 Jahr mit CD22-positiver B-Vorläufer-ALL; beim ersten Rezidiv nach Allo-hämatopoetischer Stammzelltransplantation; nach jedem ersten Rezidiv bei sehr hohem Risiko; nach einem zweiten oder weiteren Rezidiv; bei refraktärer Erkrankung, als nicht quantifizierbar ein, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

Aussagekraft der Nachweise

Der Nutzenbewertung liegen die Ergebnisse des Stratum 1A und der Phase II-Kohorte der einarmigen, nicht-kontrollierten, multizentrischen Phase-I/II-Studie ITCC-059 zugrunde. Aufgrund des einarmigen Studiendesigns ist eine vergleichende Bewertung nicht möglich.

In der Gesamtschau resultiert daraus die Einordnung der Aussagekraft der Nachweise in die Kategorie „Anhaltspunkt“.

2.1.3 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Inotuzumab ozogamicin.

Inotuzumab ozogamicin wurde als Orphan Drug zugelassen.

Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet:

„Besponsa wird angewendet als Monotherapie für pädiatrische Patienten ab 1 Jahr mit CD22-positiver B-Vorläufer-ALL: 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."

Der Nutzenbewertung liegen die Ergebnisse des Stratum 1A und der Phase II-Kohorte der einarmigen, nicht-kontrollierten, multizentrischen Phase-I/II-Studie ITCC-059 zugrunde.

Es liegen Ergebnisse zu Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen vor. In der Studie ITCC-059 wurden keine Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben.

Für die Nutzenbewertung werden die Endpunkte Gesamtüberleben, Gesamtansprechen, MRD-Negativität, Ereignisfreies Überleben und HSZT-Rate sowie die Endpunkte zu den Nebenwirkungen herangezogen.

Aufgrund des einarmigen Studiendesigns der Studie ITCC-059, lässt sich auf Basis der Ergebnisse keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens treffen.

In der Gesamtschau wird daher ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation im vorliegenden Verfahren werden aufgrund von fehlerhaften Übertragungen von Anteilswerten als nicht bewertbar eingeschätzt.

Die vom pharmazeutischen Unternehmer herangezogenen Anteilswerte zur Ermittlung von Patientinnen und Patienten mit 1. Rezidiv nach allo-HSZT, 1. Rezidiv und sehr hohem Risiko als auch der Anteilswert von Patientinnen und Patienten mit 2. oder weiterem Rezidiv stammen aus abweichenden Patientengruppen oder nutzen abweichende Risikodefinitionen. Dadurch sind diese Werte nicht auf die vom Anwendungsgebiet umfasste Patientenpopulation übertragbar. Darüber hinaus kommt es zu einer Doppelzählung von Patientinnen und Patienten mit Ph-positiver Erkrankung.

Es wird zeitgleich ein Beschluss in einem ähnlichen Anwendungsgebiet gefasst: Blinatumomab zur Behandlung von pädiatrischen Patientinnen und Patienten im Alter von 1 Monat oder älter mit Ph-negativer, CD-19-positiver B-Zell-Vorläufer-ALL, die refraktär ist oder nach mindestens 2 vorangegangenen Therapien rezidiviert ist oder nach vorangegangener allo-HSZT rezidiviert ist (Beschluss vom 19. November 2026). Die dem Beschluss zugrunde gelegten Angaben sind rechnerisch und methodisch nachvollziehbar. Aufgrund fehlender Nachvollziehbarkeit von Angaben in herangezogener Sekundärliteratur und Unklarheiten über den Einschluss von Verstorbenen sowie Patientinnen und Patienten mit Refraktärität ab der 2. Therapielinie ist die Angabe jedoch mit Unsicherheiten behaftet.

Bei der B-Vorläufer-ALL liegt sehr häufig eine Koexpression von CD19 und CD22 vor.

Um eine konsistente Bestimmung der Patientenzahlen im vorliegenden Anwendungsgebiet zu gewährleisten, bezieht sich der GBA auf die im Beschluss über die Nutzenbewertung von Blinatumomab zugrunde gelegte Herleitung der Zielpopulation (Beschluss vom 19. November 2026).

Das Anwendungsgebiet von Inotuzumab ozogamicin ist im Abgleich zu Blinatumomab breiter gefasst. Es wird davon ausgegangen, dass der Umfang der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation mindestens dem des Verfahrens zu Blinatumomab entspricht.

2.3 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: 3. September 2026):

https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/besponsa-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Inotuzumab ozogamicin soll nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit akuter lymphatischer Leukämie erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Kinder- und Jugendmedizin mit dem Schwerpunkt Pädiatrische 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 rezidivierter 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.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. September 2026).

Für die Berechnung der Therapiekosten wird in der Regel der nach der Veröffentlichung der Nutzenbewertung nächstliegende aktualisierte Stand der Lauer-Taxe zugrunde gelegt.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungs-modus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungs-dauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungs-tage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Inotuzumab ozogamicin	1. Zyklus 3 x pro 21-Tage-Zyklus bzw. 3 x pro 28-Tage-Zyklus Ab 2. Zyklus: 3 x pro 28-Tage-Zyklus	2 – 6	3	6 – 18

Verbrauch:

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2025 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt. Die durchschnittliche Körpergröße von einjährigen Kindern beträgt 0,84 m und das durchschnittliche Körpergewicht 12,7 kg. Die durchschnittliche Körpergröße von 17-Jährigen beträgt 1,74 m und das durchschnittliche Körpergewicht 67,9 kg.

Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche für einjährige Kinder von 0,53 m² und für 17-Jährige von 1,82 m² (Berechnung nach Du Bois 1916).[1]

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behand-lungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behand-lungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchsc hnitts-verbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Inotuzumab ozogami cin	1. Zyklus Tag 1: 0,8 mg/m²= 0,4 mg – 1,5 mg	0,4 mg – 1,5 mg	1 x 1 mg – 2 x 1 mg	1	1 x 1 mg – 2 x 1 mg
	1. Zyklus Tag 8 und 15: 0,5 mg/m² = 0,3 mg –	0,3 mg – 0,9 mg	1 x 1 mg	2	2 x 1 mg

[1] Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (2025, beide Geschlechter), www.gbe-bund.de

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behand-lungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behand-lungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnitts-verbrauch nach Wirkstärke
	0,9 mg				
	Zyklus 2 Tag 1: 0,5 mg/m^2 – 0,8 mg/m^2 = 0,3 mg – 1,5 mg	0,3 mg – 1,5 mg	1 x 1 mg – 2 x 1 mg	1	1 x 1 mg – 2 x 1 mg
	Zyklus 2 Tag 8 und 15: 0,5 mg/m^2 = 0,3 mg – 0,9 mg	0,3 mg – 0,9 mg	1 x 1 mg	2	2 x 1 mg
	Zyklus 3 Tag 1: 0,5 mg/m^2 – 0,8 mg/m^2 = 0,3 mg – 1,5 mg	0,3 mg – 1,5 mg	1 x 1 mg – 2 x 1 mg	1	1 x 1 mg – 2 x 1 mg
	Zyklus 3 Tag 8 und 15: 0,5 mg/m^2 = 0,3 mg – 0,9 mg	0,3 mg – 0,9 mg	1 x 1 mg	2	2 x 1 mg
	Zyklus 4 – 6 Tag 1, 8 und 15: 0,5 mg/m^2 = 0,3 mg – 0,9 mg	0,3 mg – 0,9 mg	1 x 1 mg	9	9 x 1 mg

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke

ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Sofern Festbeträge in der Kostendarstellung abgebildet wurden, stellen diese ggf. nicht die günstigste verfügbare Alternative dar.

Kosten der Arzneimittel:

Pädiatrische Patientinnen und Patienten ab 1 Jahr mit CD22-positiver B-Vorläufer-ALL; beim ersten Rezidiv nach Allo-hämatopoetischer Stammzelltransplantation; nach jedem ersten Rezidiv bei sehr hohem Risiko; nach einem zweiten oder weiteren Rezidiv; bei refraktärer Erkrankung

Bezeichnung der Therapie	Packungs-größe	Kosten (Apotheken-abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschrie-bener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Inotuzumab ozogamicin 1 mg	1 PIK	11 702,58 €	1,77 €	0,00 €	11 700,81 €
Abkürzungen: PIK = Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrates					

Stand Lauer-Taxe: 15. September 2026

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels entsprechend der Fachinformation regelhaft Kosten bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen entstehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Für die Kostendarstellung werden keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen berücksichtigt.

Sonstige GKV-Leistungen:

Der Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) vom 01.10.2009, die so genannte „Hilfstaxe“, wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Absatz 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe in ihrer aktuell gültigen Fassung fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 100 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 100 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des

maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Am 29. Mai 2026 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Inotuzumab ozogamicin beim GBA eingereicht.

Die Nutzenbewertung des GBA wurde am 1. September 2026 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf den Internetseiten des GBA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. September 2026.

Die mündliche Anhörung fand am 5. Oktober 2026 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreterinnen und Vertreter der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreterinnen und Vertreter des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 10. November 2026 beraten und die Beschlussvorlage abschließend beraten.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 19. November 2026 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	25. August 2026	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des GBA
AG § 35a	29. September 2026	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	5. Oktober 2026	Durchführung der mündlichen Anhörung

AG § 35a	13. Oktober 2026 3. November 2026	Beratung über die Dossierbewertung des GBA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	10. November 2026	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	19. November 2026	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 19. November 2026

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Die Vorsitzende

Dr. Optendrenk