

# Tragende Gründe



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

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

Vom 18. Januar 2018

### Inhalt

<b>1.</b>	<b>Rechtsgrundlage</b> .....	<b>2</b>
<b>2.</b>	<b>Eckpunkte der Entscheidung</b> .....	<b>3</b>
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels.....	3
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Inotuzumab Ozogamicin (BESPONSA®) gemäß Fachinformation.....	3
2.1.2	Ausmaß des Zusatznutzens .....	3
2.2	Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen .....	9
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	9
2.4	Therapiekosten .....	9
<b>3.</b>	<b>Bürokratiekosten</b> .....	<b>15</b>
<b>4.</b>	<b>Verfahrensablauf</b> .....	<b>15</b>

## 1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln 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. Halbs. 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 10 2. Halbs. SGB V). § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. 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 G-BA (VerfO) niedergelegten Grundsätzen entsprechende Bewertung des Orphan Drugs nicht durchgeführt worden ist. Lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens ist nachzuweisen.

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 Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 50 Millionen Euro übersteigt. Dann hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den G-BA Nachweise gemäß 5. Kapitel § 5 Absatz 1 bis 6 VerfO, insbesondere zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zu der vom G-BA 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 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.

Dementsprechend hat der G-BA 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 gesetzliche Grenze von 50 Millionen Euro überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt (vgl. § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V). Die Bewertung des G-BA 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 G-BA 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

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Inotuzumab Ozogamicin ist der 15. Juli 2017. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 1 VerfO am 13. Juli 2017 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Inotuzumab Ozogamicin zur Behandlung von Erwachsenen mit rezidivierter oder refraktärer CD22-positiver B-Vorläufer-ALL (akuter lymphatischer 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 wird auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der G-BA 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 16. Oktober 2017 zusammen mit der Bewertung des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seinen Beschluss auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung, der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen (IQWiG G17-07) und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen.

Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA 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<sup>1</sup> wurde in der Nutzenbewertung von Inotuzumab Ozogamicin nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, 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 ist indiziert als Monotherapie für die Behandlung von Erwachsenen mit rezidivierter oder refraktärer CD22-positiver B-Vorläufer-ALL (akuter lymphatischer Leukämie). Erwachsene Patienten mit Philadelphia-Chromosom-positiver (Ph<sup>+</sup>) rezidivierter oder refraktärer B-Vorläufer-ALL sollten eine vorhergehende erfolglose Behandlung mit mindestens 1 Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI) aufweisen.

#### 2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens

Die Nutzenbewertung erfolge auf der Grundlage der offenen, randomisierten, multizentrischen Phase III-Studie B1931022 (INO-VATE ALL). In dieser pivotalen Studie wurden erwachsene Patienten mit einer CD22-positiven rezidivierten oder refraktären (r/r) ALL mit ≥ 5 % Blasten im Knochenmark, in 1. oder 2. Salvage-Therapie, eingeschlossen. Im Fall von Philadelphia-Chromosom-positiven (Ph<sup>+</sup>) ALL-Patienten musste eine Behandlung

<sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

mit einem TKI der 2. oder 3. Generation und eine Standardkombinations-Chemotherapie in der Induktionsphase versagt haben. Patienten in der 1. Salvage-Therapie und im späten Rezidiv mussten für eine Reinduktion der initialen Induktionstherapie als ungeeignet erachtet werden. Des Weiteren waren für den Studieneinschluss das Vorliegen eines lymphoblastischen Lymphoms und  $\geq 5\%$  Blasten im Knochenmark obligatorisch.

Die Studienteilnehmer wurden im Verhältnis von 1:1 auf den Inotuzumab Ozogamicin (164 Patienten) und den Chemotherapie-Arm (162 Patienten) randomisiert. Dabei fanden die Dauer der ersten Remission ( $< 12$  oder  $\geq 12$  Monate), der Salvage-Status (Salvage-Therapie 1 vs. Salvage-Therapie 2) und das Alter zum Zeitpunkt der Randomisierung ( $< 55$  vs.  $\geq 55$  Jahre) als Stratifikationsfaktoren Berücksichtigung. Die Chemotherapie im Kontrollarm 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). Die Wahl des Chemotherapie-Regimes erfolgte nach Maßgabe des Prüfarztes.

Die Behandlung mit Inotuzumab Ozogamicin war für bis zu 6 Zyklen möglich. Die Zahl der Chemotherapie-Zyklen im Kontrollarm war abhängig vom verwendeten Chemotherapie-Regime und betrug bis zu 2 Zyklen unter HiDAC und bis zu 4 Zyklen unter FLAG und Cytarabin/Mitoxantron.

Für die INO-VATE ALL-Studie liegen verschiedene Datenschnitte vor. Im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung werden die Datenschnitte vom 4. Januar 2017, 8. März 2016 und 2. Oktober 2014 herangezogen. Der aktuellste Datenschnitt vom 4. Januar 2017 stellt den finalen Datenschnitt der INO-VATE ALL Studie dar und bildet die Grundlage für die Auswertungen für den Endpunkt Gesamtüberleben sowie für die unerwünschten Ereignisse und die Rate hämatopoetischer Stammzelltransplantationen (HSZT). Die Angaben zu den Endpunkten komplette Remission (CR) und Minimal Residual Disease (MRD)-Negativität beziehen sich auf die Datenschnitte vom 8. März 2016 und 2. Oktober 2014.

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Inotuzumab Ozogamicin wie folgt bewertet:

Für erwachsene Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CD22-positiver B-Vorläufer-ALL (akuter lymphatischer Leukämie) und Erwachsenen mit einer Philadelphia-Chromosom-positiven (Ph<sup>+</sup>) rezidivierenden oder refraktären B-Vorläufer-ALL, die eine vorhergehende erfolglose Behandlung mit mindestens 1 Tyrosinkinase-Inhibitor aufweisen sollten, liegt ein geringer Zusatznutzen vor.

Begründung:

#### Mortalität

Das Gesamtüberleben wurde in der Studie INO-VATE ALL als die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache operationalisiert.

Die Behandlung mit Inotuzumab Ozogamicin führt im Vergleich zur Chemotherapie zu einem statistisch signifikanten Vorteil im Gesamtüberleben (Hazard Ratio (HR) 0,75; 97,5 %-Konfidenzintervall (KI) [0,57; 0,99];  $p = 0,011$ ). Die mediane Überlebenszeit für Patienten im Inotuzumab Ozogamicin-Arm war mit 7,7 Monaten gegenüber dem Kontrollarm mit 6,2 Monaten um 1,5 Monate verlängert. Mit Datenschnitt vom 4. Januar 2017 waren im Inotuzumab Ozogamicin-Arm 131 Patienten (79,9 %) und im Chemotherapie-Arm 136 Patienten (84,0 %) verstorben.

Im Anschluss an die Studienbehandlung erhielten die Patienten in beiden Behandlungsarmen teilweise weitere antineoplastische Therapien. Während 30,9 % der Patienten des Chemotherapie-Arms im Follow-up mit den Wirkstoffen Blinatumomab (14,2 %), Inotuzumab Ozogamicin (5,6 %) oder einem Tyrosinkinase-Inhibitor (11,1 %) behandelt wurden, waren dies im Inotuzumab Ozogamicin-Arm lediglich 10,3 % der Patienten (Blinatumomab: 7,3 %, Inotuzumab Ozogamicin: 0,6 %, Tyrosinkinase-Inhibitor:

2,4 %). Infolgedessen kann eine Verzerrung des Endpunktes Gesamtüberleben nicht ausgeschlossen werden.

Insgesamt resultiert die Behandlung mit Inotuzumab Ozogamicin gegenüber einer Chemotherapie in einem Vorteil im Gesamtüberleben. Die erzielte Verlängerung der Überlebenszeit wird als relevante und mehr als eine nur geringfügige Verbesserung gewertet.

### Morbidität

#### *Komplette Remission (CR, CR/CRi)*

Die Ergebnisse zu dem kombinierten Endpunkt aus der kompletten Remission (CR) und der kompletten Remission mit unvollständiger hämatologischer Regeneration (CRi) zeigen einen statistisch signifikanten Vorteil für die Behandlung mit Inotuzumab Ozogamicin.

Den Ergebnissen des Endpunktes CR/CRi zum Datenschnitt vom 2. Oktober 2014 liegt eine Bewertung durch ein unabhängiges Endpunkt-Bewertungskomitee zugrunde. Es zeigt sich, dass unter Inotuzumab Ozogamicin 88 Patienten (80,7 %) eine CR/CRi erreichten. Dem stehen 32 Patienten (29,4 %) im Chemotherapie-Arm gegenüber. Es liegt ein statistisch signifikanter Vorteil für Inotuzumab Ozogamicin vor (Differenz der CR/CRi-Rate (%) 51,4; 97,5 %-KI [38,4; 64,3];  $p < 0,001$ ).

Die Resultate des Datenschnitts vom 2. Oktober 2014 werden durch die Ergebnisse des reiferen Datenschnitts vom 8. März 2016 bestätigt. Diese beruhen auf den Bewertungen der Studienzentren. Demnach erreichten unter Inotuzumab Ozogamicin (120 Patienten; 73,2 %) signifikant mehr Patienten eine komplette Remission als unter der Chemotherapie (50 Patienten; 30,9 %), wodurch sich auch für diesen Datenschnitt ein statistisch signifikanter Vorteil für Inotuzumab Ozogamicin ergibt (Differenz der CR/CRi-Rate (%) 42,3; 97,5 %-KI [31,2; 53,5];  $p < 0,001$ ).

Hinsichtlich der Rate der CR liegen sowohl für den Datenschnitt vom 2. Oktober 2014 (Differenz der CR/CRi-Rate (%) 18,3; 97,5 %-KI [5,2; 31,5];  $p = 0,001$ ) als auch für den Datenschnitt vom 8. März 2016 (17,5 %; 97,5 %-KI [7,0; 28,0];  $p < 0,001$ ) statistisch signifikante Vorteile für eine Behandlung mit Inotuzumab Ozogamicin vor. Mit Datenschnitt vom 8. März 2016 erzielten 55 Patienten (33,5 %) im Inotuzumab Ozogamicin-Arm und 26 Patienten (16,0 %) im Chemotherapie-Arm eine CR.

Der Endpunkt CR ist ein wichtiger Prognosefaktor und relevant für die Therapieentscheidung. Eine CR verbunden mit einer für den Patienten spürbaren Abnahme von Krankheitssymptomen ist für die Nutzenbewertung grundsätzlich patientenrelevant. In der vorliegenden Studie wurden die Endpunkte CR und CR/CRi entsprechend der modifizierten Cheson-Kriterien, d. h. überwiegend durch Untersuchungen des Blutes und des Knochenmarks, erfasst. Die Erhebung der Endpunkte erfolgte somit nicht symptombezogen, sondern auf Basis von Laboruntersuchungen.

Eine Validierung der CR als Surrogatparameter für patientenrelevante Endpunkte, z.B. Mortalität, liegt nicht vor. Weiterhin ist unklar, ob dem Erreichen der CRi eine vergleichbare klinische Relevanz zukommt, wie dem Erreichen der CR. Die Endpunkte CR sowie CR/CRi werden in der vorliegenden Bewertung daher als Endpunkte unklarer Relevanz eingestuft und nur ergänzend dargestellt. Es kann keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens hergeleitet werden.

#### *Minimal Residual Disease (MRD)-Negativität*

Die Bewertung des MRD-Status erfolgte auf der Grundlage der Patienten, die mit dem Datenschnitt vom 8. März 2016 eine CR oder CRi erreicht hatten. Für diese Patienten ergibt sich hinsichtlich der Rate der MRD-Negativität zwischen den Behandlungsarmen ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Inotuzumab Ozogamicin ( $p < 0,001$ ). Eine

MRD-Negativität wiesen im Inotuzumab Ozogamicin-Arm 89,1 % (CR) bzw. 76,7 % (CR/CRi) und im Chemotherapie-Arm 46,2 % (CR) bzw. 38,0 % (CR/CRi) der Patienten auf.

Das Erreichen der MRD-Negativität wird als ein wichtiger Prognosefaktor in der Therapie der ALL angesehen und es konnte in Studien ein Zusammenhang zwischen MRD-Negativität und Rezidiven bzw. Mortalität gezeigt werden. Diesbezügliche Studien speziell für die Patientenpopulation mit rezidivierter oder refraktärer B-Vorläufer ALL liegen nicht vor. Hinsichtlich des Überlebens lag eine Validierung der MRD-Negativität als Surrogatparameter nicht vor. Der Endpunkt MRD-Negativität wird in der Bewertung daher als Endpunkt unklarer Relevanz eingestuft und ergänzend dargestellt. Es wird keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens hergeleitet.

#### *Rate der hämatopoetischen Stammzelltransplantationen (HSZT)*

Im Inotuzumab Ozogamicin-Arm erhielten nach der ersten Dosis der Studienmedikation und vor Beginn einer Post-Induktionstherapie 39,6 % der Patienten (65 Patienten) unmittelbar nach dem Erreichen einer CR/CRi eine allogene HSZT. Im Chemotherapie-Arm lag die Rate der HSZT bei 10,5 % (17 Patienten), wobei ein Patient eine autologe und alle anderen Patienten eine allogene HSZT erhalten haben. Mit einer Differenz von 29,1 % unterscheiden sich die HSZT-Raten signifikant zwischen den Behandlungsarmen (95 %-KI [20,3; 38,0];  $p < 0,001$ ).

Die Anzahl der Patienten, die ohne das Erreichen einer CR oder CRi eine HSZT erhielten, beläuft sich im Inotuzumab Ozogamicin-Arm auf fünf Patienten und im Kontrollarm auf einen Patienten.

Aus den Studienunterlagen geht die Operationalisierung des Endpunktes nicht eindeutig hervor. Eine Übersicht zu den möglichen Ursachen, weshalb eine allogene HSZT im jeweiligen Studienarm nicht erfolgte und dem jeweiligen Anteil der Patienten, liegt nicht vor.

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

Laut Leitlinien stellt eine allogene HSZT für das vorliegende Anwendungsgebiet die einzige potentiell kurative Behandlungsoption dar. Die Umsetzung dieses Endpunktes in der Studie INO-VATE ALL ist jedoch unklar, 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 allogenen HSZT erlauben. Der Endpunkt wird daher nur ergänzend in der Nutzenbewertung dargestellt. Es wird keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens hergeleitet.

#### *Symptomatik*

Die Krankheitssymptomatik wurde unter Verwendung der Symptomskalen des krebsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 erhoben. Der EORTC QLQ-C30 stellt ein valides Instrument zur patientenberichteten Erhebung von Symptomatik und Lebensqualität von Krebspatienten dar. Es wurde die Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheits-symptomatik um mindestens 10 Punkte erfasst.

Ausgehend von der Intention-to-Treat (ITT)-Population und dem Anteil der Patienten, die mindestens eine Frage beantwortet haben, liegen die Rücklaufquoten für beide Behandlungsarme lediglich zum 1. Zyklus bei über 70 %. Für die folgenden Zyklen liegen die Rücklaufquoten für beide Therapiearme, mit Ausnahme des 2. Zyklus im Inotuzumab Ozogamicin-Arm, deutlich unter 70 %.

Darüber hinaus unterscheiden sich die Rücklaufquoten schon ab dem 1. Zyklus deutlich zwischen den Behandlungsarmen.

Insgesamt werden die Daten zur Krankheitssymptomatik aufgrund der geringen und sich zwischen den Behandlungsarmen deutlich unterscheidenden Rücklaufquoten als nicht verwertbar angesehen, da ein bedeutsamer Teil der Patienten nicht in der Auswertung berücksichtigt wurde.

### *Gesundheitszustand*

Der Gesundheitszustand wurde mittels der visuellen Analogskala (VAS) des Fragebogens EQ-5D erhoben. Es wurde die Zeit bis zur Verschlechterung des Gesundheitszustandes um mindestens 7 Punkte erfasst.

Unter Zugrundelegung der ITT-Population liegen die Rücklaufquoten beider Behandlungsarme lediglich zum 1. Zyklus bei ca. 70 % oder mehr. In den folgenden Zyklen übersteigt die Rücklaufquote, mit Ausnahme des 2. Zyklus im Inotuzumab Ozogamicin-Arm, nie 70 %.

Des Weiteren liegen schon ab dem 1. Zyklus deutliche Unterschiede in den Rücklaufquoten zwischen dem Inotuzumab Ozogamicin-Arm und dem Kontrollarm vor.

Insgesamt werden die Daten zum Gesundheitszustand aufgrund der geringen und sich zwischen den Behandlungsarmen deutlich unterscheidenden Rücklaufquoten als nicht verwertbar angesehen, da ein bedeutsamer Teil der Patienten nicht in der Auswertung berücksichtigt wurde.

### Lebensqualität

Die Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfolgte mit dem EORTC QLQ-C30 auf der Grundlage der Skala zum allgemeinen Gesundheitszustand/Lebensqualität, der Funktionsskalen sowie der Frage zu finanziellen Beeinträchtigungen. Es wurde die Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte betrachtet.

Die Rücklaufquoten des EORTC QLQ-C30 zur Einschätzung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sind vergleichbar mit den Rücklaufquoten für die Symptomskalen des EORTC QLQ-C30. Aus diesem Grund werden die Ergebnisse für die gesundheitsbezogene Lebensqualität, entsprechend der Ausführungen im Abschnitt „Symptomatik“, insgesamt nicht als verwertbar angesehen.

### Nebenwirkungen

Für die Bewertung der Nebenwirkungen wurden Time-to-Event-Analysen herangezogen.

#### *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), schwere UE (CTCAE-Grad $\geq 3$ ) und Therapieabbruch wegen UE*

Bei nahezu allen Patienten traten unerwünschte Ereignisse (UE) auf. Hinsichtlich der SUE und den zu einem Therapieabbruch führenden UE zeigen sich keine Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Für schwere UE ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (HR 0,74; 95 %-KI [0,59; 0,94];  $p = 0,01$ ) mit einem Vorteil für eine Behandlung mit Inotuzumab Ozogamicin. Im Inotuzumab Ozogamicin-Arm ereigneten sich bei 90,9 % und im Chemotherapie-Arm bei 96,5 % der Patienten schwere UE.

#### *Unerwünschte Ereignisse (UE) von besonderem Interesse*

Bezüglich der UE von besonderem Interesse sind sowohl Vor- als auch Nachteile für eine Behandlung mit Inotuzumab Ozogamicin festzustellen.

Vorteile zeigen sich in der Zeit bis zum Auftreten von febrilen Neutropenien des CTCAE-Grades  $< 5$  (HR 0,40; 95 %-KI [0,28; 0,58];  $p < 0,01$ ) und Hospitalisierungen (HR 0,69; 95 %-KI [0,54; 0,88];  $p < 0,01$ ). Febrile Neutropenien des CTCAE-Grades  $< 5$  ereigneten sich unter der Behandlung mit Inotuzumab Ozogamicin (26,8 %) deutlich seltener als im Chemotherapie-Arm (53,8%). Hospitalisierung erfolgten bei 82,9 % versus 94,4 % der Patienten.

Ein statistisch signifikanter Nachteil für Inotuzumab Ozogamicin zeigt sich in der Zeit bis zum Auftreten von potentiellen venösen okklusiven Leberkrankheiten (VOD)/sinusoidalen Obstruktionssyndromen (SOS) (HR 6,90; 95 %-KI [2,04; 23,38];  $p < 0,01$ ). Diese traten bei 23 Patienten (14 %) des Inotuzumab Ozogamicin-Arms und 3 Patienten (2,1 %) des Chemotherapie-Arms auf. Die potentiellen VOD-/SOS-Fälle ereigneten sich insbesondere nach der Durchführung einer HSZT. So traten im Inotuzumab Ozogamicin-Arm 18 der 23 (78,3 %) bzw. im Chemotherapie-Arm 100 % der potentiellen VOD-/SOS-Fälle nach der Durchführung einer post-Studien-HSZT auf.

Für die weiteren UE von besonderem Interesse (potentielle Hy's-Law-Fälle, neutropenische Sepsis des CTCAE-Grades  $< 5$ ) liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen vor.

Insgesamt zeigt Inotuzumab Ozogamicin in den Endpunkten schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ), febrile Neutropenien und Hospitalisierungen Vorteile gegenüber der Behandlung mit einer Chemotherapie. Nachteile werden ausschließlich innerhalb der UE von besonderem Interesse für potentielle VOD-/SOS-Fälle beobachtet. Diese heben die Vorteile jedoch nicht auf, sodass für die Nebenwirkungen zusammenfassend ein Vorteil durch eine Therapie mit Inotuzumab Ozogamicin gegenüber der Chemotherapie festgestellt wird.

### Gesamtbewertung

Für die Nutzenbewertung von Inotuzumab Ozogamicin zur Behandlung von Erwachsenen mit rezidivierter oder refraktärer CD22-positiver B-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie (ALL) und erwachsenen Patienten mit einer Philadelphia-Chromosom-positiven ( $Ph^+$ ) rezidivierten oder refraktären B-Vorläufer-ALL, die eine vorhergehende erfolglose Behandlung mit mindestens 1 Tyrosinkinase-Inhibitor aufweisen sollten, liegen Ergebnisse zu den Endpunktkategorien Mortalität (Gesamtüberleben), Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen aus der Studie INO-VATE ALL vor.

In dieser Studie wurde Inotuzumab Ozogamicin mit einer Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes verglichen.

Inotuzumab Ozogamicin führt im Vergleich zu einer Chemotherapie zu einer Verlängerung der medianen Überlebenszeit um 1,5 Monate (7,7 Monate vs. 6,2 Monate), womit eine relevante Verlängerung des Gesamtüberlebens erzielt wird.

Sowohl für die Endpunktkategorie Morbidität als auch für die gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen keine aussagekräftigen Daten vor, da bereits zu frühen Auswertungszeitpunkten für einen hohen Anteil der Patienten keine Informationen zur Verfügung standen. Eine Bewertung des Einflusses von Inotuzumab Ozogamicin auf die krankheitsspezifische Symptomatik und die gesundheitsbezogene Lebensqualität kann daher nicht vorgenommen werden. Aussagen zur Lebensqualität und Morbidität werden insbesondere in der hier vorliegenden Therapiesituation ein hoher Stellenwert beigemessen.

Hinsichtlich der Nebenwirkungen führt Inotuzumab Ozogamicin im Vergleich zur Chemotherapie zu einer Verringerung von schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) sowie dem Auftreten febriler Neutropenien und Hospitalisierungen.

Nachteile von Inotuzumab Ozogamicin im Vergleich zur Chemotherapie zeigen sich lediglich bei dem Auftreten von potentiellen venösen okklusiven Leberkrankheiten (VOD)/sinusoidalen Obstruktionssyndromen (SOS).



Insgesamt überwiegen innerhalb der Nebenwirkungen die positiven Effekte, sodass ein Vorteil für eine Therapie mit Inotuzumab Ozogamicin gegenüber der Chemotherapie festgestellt wird.

Zusammenfassend wird eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens festgestellt, da eine relevante Verlängerung der Lebensdauer und eine relevante Vermeidung von Nebenwirkungen erzielt werden. Unsicherheiten verbleiben jedoch aufgrund des Fehlens von aussagekräftigen Daten zur Morbidität und Lebensqualität.

Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Inotuzumab Ozogamicin auf der Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung daher als gering ein.

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

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

Der G-BA legt dem Beschluss die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier angegebenen Patientenzahlen zugrunde. Die im Beschluss genannte Spanne berücksichtigt die Unsicherheiten in der Datenlage und spiegelt die bei der Herleitung erhaltenen minimalen und maximalen Werte wider. Aufgrund der Unsicherheiten sind jedoch sowohl eine Über- als auch eine Unterschätzung der Patientenzahlen möglich.

Unsicherheiten liegen unter anderem aufgrund fehlender Angaben zum Anteil der Patienten mit CD22-positiver ALL sowie des Anteils von Patienten mit einer Ph<sup>+</sup>-ALL und einer vorhergehenden erfolglosen Behandlung mit mindestens einem Tyrosinkinase-Inhibitor vor. Weitere Unsicherheiten ergeben sich aus dem für die Berechnung der Zielpopulation zugrunde gelegten Anteilen von Patienten mit refraktärer B-Vorläufer ALL und von Patienten mit rezidivierender B-Vorläufer-ALL nach Erreichen einer Remission durch die Erstlinientherapie.

## 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 BESPOLSA® (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](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.

## 2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Dezember 2017).

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a 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.

### Behandlungsdauer:

laut Fachinformation:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Zyklen pro Patient pro Jahr	Behandlungstage pro Zyklus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Inotuzumab Ozogamicin	<p>In Zyklen:</p> <p><u>1. Zyklus<sup>2</sup>:</u> 21 Tage/ Zyklus</p> <p>1,8 mg/m<sup>2</sup> pro Zyklus, aufgeteilt auf 3 Dosierungen:</p> <p>Tag 1: 0,8 mg/m<sup>2</sup></p> <p>Tag 8: 0,5 mg/m<sup>2</sup></p> <p>Tag 15: 0,5 mg/m<sup>2</sup></p> <p><u>2. – 3. Zyklus:</u> 28 Tage/ Zyklus</p> <p>1,5 o. 1,8 mg/m<sup>2</sup> pro Zyklus, aufgeteilt auf 3 Dosierungen:</p> <p>Tag 1: 0,5 oder 0,8 mg/m<sup>2</sup></p> <p>Tag 8: 0,5 mg/m<sup>2</sup></p> <p>Tag 15: 0,5 mg/m<sup>2</sup></p>	2 bis max. 6	3	6 (2 Zyklen) bis 18 (6 Zyklen)

<sup>2</sup> Der 1. Zyklus dauert 3 Wochen, kann aber auf 4 Wochen verlängert werden, falls der Patient eine CR oder CRi erreicht hat und/oder um eine Erholung von etwaiger Toxizität zu ermöglichen.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Zyklen pro Patient pro Jahr	Behandlungstage pro Zyklus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
	<u>4. – 6. Zyklus:</u> 28 Tage/ Zyklus  1,5 mg/m <sup>2</sup> pro Zyklus, aufgeteilt auf 3 Dosierungen:  Tag 1: 0,5 mg/m <sup>2</sup>  Tag 8: 0,5 mg/m <sup>2</sup>  Tag 15: 0,5 mg/m <sup>2</sup>			

### Verbrauch:

Die Dosierung von BESPONSA erfolgt in Abhängigkeit von der Körperoberfläche (KOF, m<sup>2</sup>) in mg pro m<sup>2</sup>. Die KOF wird anhand der Körpergröße und des Körpergewichts des Patienten bestimmt. Für die Berechnung der Dosierungen in Abhängigkeit von der KOF wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2013 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 76,3 kg)<sup>3</sup>. Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,89 m<sup>2</sup> (Berechnung nach Du Bois 1916).

#### 1. Zyklus

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis pro Patient pro Behandlungstag	Verbrauch nach Wirkstärke pro Behandlungstag	Behandlungstage pro Patient pro Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch
Inotuzumab Ozogamicin	0,8 mg/m <sup>2</sup>	Tag 1: 1,5 mg	Tag 1: 2 x 1 mg	1	2 DSF mit 1 mg
	0,5 mg/m <sup>2</sup>	Tag 8: 0,9 mg	Tag 8: 1 x 1 mg	1	1 DSF mit 1 mg
	0,5 mg/m <sup>2</sup>	Tag 15: 0,9 mg	Tag 15: 1 x 1 mg	1	1 DSF mit 1 mg

Insgesamt werden bei der Durchführung des 1. Zyklus 4 Durchstechflaschen (DSF) pro Patient benötigt.

<sup>3</sup> Statistisches Bundesamt, Wiesbaden, 5.11.2014. Mikrozensus 2013: Fragen zur Gesundheit; Körpermaße der Bevölkerung 2013 [online]. [Zugriff: 23.11.2017]. URL: [https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003139004.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003139004.pdf?__blob=publicationFile)

*Ab dem 2. Zyklus*

*Patienten mit bevorstehender HSZT*

Für Patienten mit bevorstehender HSZT wird laut Fachinformation eine Behandlungsdauer von 2 Zyklen empfohlen. Ein weiterer Zyklus kann erwogen werden, wenn nach 2 Zyklen keine CR oder CRi einschließlich MRD erreicht wurde.

*Patienten mit bevorstehender HSZT*

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis pro Patient pro Behandlungstag	Verbrauch nach Wirkstärke pro Behandlungstag	Behandlungstage pro Patient pro Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch
<i>2. Zyklus</i>					
Inotuzumab Ozogamicin	0,5 mg/m <sup>2</sup> oder 0,8 mg/m <sup>2</sup>	Tag 1: 0,9 mg oder 1,5 mg	Tag 1: 1 x 1 mg oder 2 x 1 mg	1	1 DSF oder 2 DSF mit 1 mg
	0,5 mg/m <sup>2</sup>	Tag 8: 0,9 mg	Tag 8: 1 x 1 mg	1	1 DSF mit 1 mg
	0,5 mg/m <sup>2</sup>	Tag 15: 0,9 mg	Tag 15: 1 x 1 mg	1	1 DSF mit 1 mg
<i>3. Zyklus</i>					
Inotuzumab Ozogamicin	0,5 mg/m <sup>2</sup> oder 0,8 mg/m <sup>2</sup>	Tag 1: 0,9 mg oder 1,5 mg	Tag 1: 1 x 1 mg oder 2 x 1 mg	1	1 DSF oder 2 DSF mit 1 mg
	0,5 mg/m <sup>2</sup>	Tag 8: 0,9 mg	Tag 8: 1 x 1 mg	1	1 DSF mit 1 mg
	0,5 mg/m <sup>2</sup>	Tag 15: 0,9 mg	Tag 15: 1 x 1 mg	1	1 DSF mit 1 mg

In der Summe werden für die Behandlung von Patienten mit bevorstehender HSZT ab dem 2. Zyklus mindestens 3 Durchstechflaschen (DSF) (Durchführung des 2. Zyklus unter CR/CRi) und maximal 8 DSF (Durchführung des 2. und 3. Zyklus ohne eine CR/CRi) pro Patient benötigt.

Insgesamt werden für die Behandlung von Patienten mit bevorstehender HSZT mindestens 7 DSF (2 Zyklen, davon der 2. Zyklus unter CR/CRi) und maximal 12 DSF (3 Zyklen, davon der 2. und 3. Zyklus ohne eine CR/CRi) pro Patient benötigt.

*Patienten ohne bevorstehende HSZT*

Für Patienten ohne bevorstehende HSZT können laut Fachinformation weitere Behandlungszyklen, insgesamt bis zu maximal 6 Zyklen verabreicht werden. Patienten, die innerhalb von 3 Zyklen keine CR/CRi erreichen, sollten die Behandlung abbrechen.

*Patienten ohne bevorstehende HSZT*

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis pro Patient pro Behandlungstag	Verbrauch nach Wirkstärke pro Behandlungstag	Behandlungstage pro Patient pro Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch
<b>2. Zyklus</b>					
Inotuzumab Ozogamicin	0,5 mg/m <sup>2</sup> oder 0,8 mg/m <sup>2</sup>	Tag 1: 0,9 mg oder 1,5 mg	Tag 1: 1 x 1 mg oder 2 x 1 mg	1	1 DSF oder 2 DSF mit 1 mg
	0,5 mg/m <sup>2</sup>	Tag 8: 0,9 mg	Tag 8: 1 x 1 mg	1	1 DSF mit 1 mg
	0,5 mg/m <sup>2</sup>	Tag 15: 0,9 mg	Tag 15: 1 x 1 mg	1	1 DSF mit 1 mg
<b>3. Zyklus</b>					
Inotuzumab Ozogamicin	0,5 mg/m <sup>2</sup> oder 0,8 mg/m <sup>2</sup>	Tag 1: 0,9 mg oder 1,5 mg	Tag 1: 1 x 1 mg oder 2 x 1 mg	1	1 DSF oder 2 DSF mit 1 mg
	0,5 mg/m <sup>2</sup>	Tag 8: 0,9 mg	Tag 8: 1 x 1 mg	1	1 DSF mit 1 mg
	0,5 mg/m <sup>2</sup>	Tag 15: 0,9 mg	Tag 15: 1 x 1 mg	1	1 DSF mit 1 mg
<b>4. – 6. Zyklus</b>					
Inotuzumab Ozogamicin	0,5 mg/m <sup>2</sup>	Tag 1: 0,9 mg	Tag 1: 1 x 1 mg	1 bis 3	1 DSF mit 1 mg
	0,5 mg/m <sup>2</sup>	Tag 8: 0,9 mg	Tag 8: 1 x 1 mg	1 bis 3	1 DSF mit 1 mg
	0,5 mg/m <sup>2</sup>	Tag 15: 0,9 mg	Tag 15: 1 x 1 mg	1 bis 3	1 DSF mit 1 mg

In der Summe werden für die Behandlung von Patienten ohne bevorstehende HSZT ab dem 2. Zyklus mindestens 6 Durchstechflaschen (DSF) (Durchführung des 2. und 3. Zyklus unter CR/CRi) und maximal 17 DSF (Erreichen der CR/CRi innerhalb von 3. Zyklen; weitere Durchführung des 4. – 6. Zyklus unter CR/CRi) pro Patient benötigt.

Insgesamt werden für die Behandlung von Patienten ohne bevorstehende HSZT mindestens 10 DSF (3 Zyklen, davon Durchführung des 2. und 3. Zyklus unter CR/CRi) und maximal 21 DSF (6 Zyklen, davon Erreichen der CR/CRi innerhalb von 3. Zyklen; weitere Durchführung des 4. – 6. Zyklus unter CR/CRi) pro Patient benötigt.

Zusammenfassend werden für die Behandlung von Patienten mit BESPONSA mindestens 7 und maximal 21 DSF benötigt.

## Kosten:

### **Kosten der Arzneimittel:**

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis nach Wirkstärke und Packungsgröße)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Inotuzumab Ozogamicin	16 531,96 € 1 mg (4 ml), 1 Durchstechflasche	15 589,32 € [1,77 € <sup>4</sup> ; 940,87 € <sup>5</sup> ]

Stand Lauer-Taxe: 15. Dezember 2017

### 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 bestehen, 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:

Die Hilfstaxe (Stand: 7. Ergänzungsvereinbarung zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen vom 1. März 2016) wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen, da sie (1) dynamisch verhandelt wird, (2) aufgrund der Vielzahl in der GKV-Versorgung bestehender, größtenteils in nicht öffentlichen Verträgen geregelten Abrechnungsmodalitäten für Zytostatika-Zubereitungen, die nicht an die Hilfstaxe gebunden sind, für die Versorgung nicht repräsentativ ist, (3) ggf. zu einem bestimmten Zeitpunkt nicht alle relevanten Wirkstoffe umfasst und aus diesen Gründen insgesamt für eine standardisierte Kostenerhebung nicht geeignet ist. Demgegenüber ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 81 €, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 71 € jeweils pro applikationsfertiger Einheit an. Diese Beträge können in Verträgen unterschrieben werden. 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 sowie die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

<sup>4</sup> Rabatt nach § 130 SGB V

<sup>5</sup> Rabatt nach § 130a SGB V

### 3. Bürokratiekosten

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 13. Juli 2017 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerFO, fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Inotuzumab Ozogamicin beim G-BA eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 16. Oktober 2017 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 6. November 2017.

Die mündliche Anhörung fand am 21. November 2017 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 Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 9. Januar 2018 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 18. Januar 2018 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

#### Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	10. Oktober 2017	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA
AG § 35a	14. November 2017	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	21. November 2017	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	28. November 2017 4. Dezember 2017 19. Dezember 2017	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	9. Januar 2018	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	18. Januar 2018	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 18. Januar 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken