

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Inotuzumab Ozogamicin (BESPONSA[®])

Pfizer Pharma GmbH als örtlicher Vertreter des
Zulassungsinhabers Pfizer Limited

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 12.07.2017

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	7
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	10
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	11
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	18
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	20
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	29

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	7
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	8
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	10
Tabelle 1-8: Zusammenfassung der Ergebnisse und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene	12
Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	15
Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	19
Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	19
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) - Alle Patienten befinden sich in <i>Behandlungssituation 1</i> (mit bevorstehender HSZT).....	20
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) - Alle Patienten befinden sich in <i>Behandlungssituation 2</i> (ohne bevorstehende HSZT)	22
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete) - Alle Patienten befinden sich in <i>Behandlungssituation 1</i> (mit bevorstehender HSZT).....	23
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete) - Alle Patienten befinden sich in <i>Behandlungssituation 2</i> (ohne bevorstehende HSZT)	24
Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel - Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet) - Alle Patienten befinden sich in <i>Behandlungssituation 1</i> (mit bevorstehender HSZT)	25
Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel - Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)- Alle Patienten befinden sich in <i>Behandlungssituation 2</i> (ohne bevorstehende HSZT)	26
Tabelle 1-18: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel - Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete) - Alle Patienten befinden sich in <i>Behandlungssituation 1</i> (mit bevorstehender HSZT)	27

Tabelle 1-19: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel - Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete) - Alle Patienten befinden sich in *Behandlungssituation 2* (ohne bevorstehende HSZT) 28

Tabelle 1-20: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)..... 29

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Abs.	Absatz
ALL	Akute lymphatische Leukämie
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
Ara-C	Cytarabin
ARR	Absolute Risikoreduktion (<i>Absolute Risk Reduction</i>)
CD	<i>Cluster of Differentiation</i>
COMP	<i>Committee for Orphan Medical Products</i>
CR	Komplette Remission (<i>Complete Remission</i>)
CRi	Komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Regeneration (<i>Incomplete CR</i>)
CTCAE	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
DNS	Desoxyribonukleinsäure
EG	Europäische Gemeinschaft
EQ-5D VAS	Visuelle Analogskala des <i>European Quality of Life -5 Dimensions-Fragebogens</i>
EORTC QLQ-C30	<i>Quality of Life Questionnaire C30</i> der <i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer</i>
FLAG	Chemotherapie mit Fludarabin, Cytarabin und G-CSF
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
G-CSF	Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor
Halbs.	Halbsatz
HIDAC	Hochdosis-Cytarabin (<i>High Dose Ara-C</i>)
HR	<i>Hazard Ratio</i>
HSZT	Hämatopoetische Stammzelltransplantation
ITT	<i>Intention to Treat</i>
KI	Konfidenzintervall
MID	Kleinster klinisch relevanter Unterschied (<i>Minimal Important Difference</i>)
MXN	Mitoxantron
MRD	Minimale Resterkrankung (<i>Minimal Residual Disease</i>)
n. e.	Nicht abschätzbar (<i>not evaluable</i>)
OD	<i>Orphan Drug</i>

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
OR	<i>Odds Ratio</i>
OS	Gesamtüberleben
Ph	Philadelphia-Chromosom
Ph ⁻	Philadelphia-Chromosom negativ
Ph ⁺	Philadelphia-Chromosom positiv
PRO	<i>Patient-Reported Outcome</i>
RD	Risikodifferenz
RMST	<i>Restricted Means Survival Time</i>
RR	<i>Risk Ratio</i>
r/r	Rezidiert oder refraktär
SGB	Sozialgesetzbuch
TKI	Tyrosinkinaseinhibitor(en)
UE	Unerwünschtes Ereignis
VOD/SOS	Venöse okklusive Leberkrankheit/ sinusoidales Obstruktionssyndrom (<i>Veno-Occlusive Disease/Sinusoidal Obstruction Syndrome</i>)
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-3) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Pfizer Pharma GmbH als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers Pfizer Limited
Anschrift:	Linkstraße 10 10785 Berlin Deutschland

Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens

Name:	Friedhelm Leverkus
Position:	Director Health Technology Assessment & Outcomes Research, Pfizer Pharma GmbH
Adresse:	Linkstraße 10 10785 Berlin Deutschland
Telefon:	+49 (0) 30 55 00 55 - 52 35 7
Fax:	+49 (0) 30 55 00 54 - 52 45 9
E-Mail:	Friedhelm.Leverkus@pfizer.com

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Pfizer Limited
Anschrift:	Ramsgate Road Sandwich, Kent CT13 9NJ United Kingdom

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-4 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Inotuzumab Ozogamicin
Handelsname:	BESPONSA®
ATC-Code:	L01XC26

Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)

Inotuzumab Ozogamicin ist ein Antikörper-Wirkstoff-Konjugat mit zielgerichteter antineoplastischer Wirkung. Dies besteht aus dem humanisierten, monoklonalen Antikörper G544, der spezifisch an den humanen Oberflächenrezeptor CD22 auf lymphatischen B-Vorläuferzellen bindet. An den Antikörper ist das Zytotoxin Calicheamicin gekoppelt, dessen Struktur Doppelstrangbrüche der DNS der B-Vorläuferzelle bewirkt, wodurch effektiv die Apoptose der Zielzelle induziert wird. Inotuzumab Ozogamicin ist unter extrazellulären Bedingungen therapeutisch inaktiv. Das Immunkonjugat wird nach Bindung an das Oberflächenmolekül internalisiert und das Calicheamicin durch einen sauren pH-Wert, wie intrazellulär im Lysosom vorherrschend, aus dem Immunkonjugat freigesetzt, sodass es seine therapeutische Wirkung direkt in der entarteten B-Vorläuferzelle entfalten kann. Durch die antikörperbasierte T-Zell-unabhängige Aktivität unterscheidet sich Inotuzumab Ozogamicin in seinem Wirkmechanismus grundsätzlich von konventionellen Chemotherapien, von den bei Ph⁺ ALL eingesetzten TKI sowie vom bispezifischen Antikörperkonstrukt Blinatumomab.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Im Unterschied zu Zytostatika werden die hämatopoetischen Stammzellen durch die zielgerichtete Wirksamkeit von Inotuzumab Ozogamicin nicht angegriffen und so der Immun- und Gesundheitsstatus der Patienten nicht über das nötige Maß hinaus geschädigt. Darüber hinaus, ist, im Gegensatz zu TKI und Blinatumomab, die Wirksamkeit von Inotuzumab Ozogamicin nicht vom Vorhandensein oder der Abwesenheit des Ph-Chromosoms abhängig, wodurch Inotuzumab Ozogamicin unabhängig vom Ph-Status therapeutisch eingesetzt werden kann.

Somit ist Inotuzumab Ozogamicin der einzige an ein Zytostatikum gekoppelte immunologisch-selektive Wirkstoff, der derzeit zur Behandlung von sowohl Ph⁻ als auch Ph⁺ erwachsenen Patienten mit r/r ALL der B-Vorläuferzellen in Deutschland zugelassen ist.

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
BESPONSA [®] ist indiziert als Monotherapie zur Behandlung von Erwachsenen mit rezidivierter oder refraktärer CD22-positiver B-Vorläufer ALL (akuter lymphatischer Leukämie). Erwachsene Patienten mit Philadelphia-Chromosom-positiver (Ph ⁺) rezidivierter oder refraktärer B-Vorläufer ALL sollten eine vorhergehende erfolglose Behandlung mit mindestens einem Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI) aufweisen.	29. Juni 2017	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet	-

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-7 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	nicht zutreffend ^b	nicht zutreffend ^b

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
b: Inotuzumab Ozogamicin ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens, dessen medizinischer Zusatznutzen nach § 35a Abs. 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V durch die Zulassung als belegt gilt. Eine zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) wird nicht bestimmt, da die Bewertung *per definitionem* auf der Zulassungsstudie beruht.

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Inotuzumab Ozogamicin ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (*Orphan Drug*, OD) entsprechend Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999. Gemäß § 35a SGB V Abs. 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt und Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zVT müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a SGB V Abs. 1 Satz 10 Halbs. 2 SGB V). Der OD-Status von Inotuzumab Ozogamicin für die Therapie von erwachsenen r/r B-Vorläufer ALL-Patienten wurde während des Zulassungsprozesses durch das COMP erneut bestätigt.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Die Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Inotuzumab Ozogamicin im Anwendungsgebiet erfolgt anhand einer randomisierten, klinischen Phase-III Studie unter Berücksichtigung der Nutzendimensionen *Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität* und *Nebenwirkungen* mittels patientenrelevanter Endpunkte.

Die Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten

- Gesamtüberleben (OS),
- Remissionsrate (CR/CRi, CR, CRi)
- MRD-Negativitätsrate,
- Direkte HSZT-Rate,
- Krankheitsbedingte Symptome gemessen anhand des EORTC QLQ-C30,
- Bewertung des allgemeinen Gesundheitszustandes anhand der EQ-5D VAS,
- Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30,
- SUE,
- UE CTCAE Grad ≥ 3 ,
- UE, die zum Therapieabbruch führten,
- und UE von besonderem Interesse

sind in Tabelle 1-8 dargestellt und begründen das Ausmaß des Zusatznutzens von Inotuzumab Ozogamicin.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Subgruppenanalysen zeigten, dass der Behandlungseffekt von Inotuzumab Ozogamicin über die Subgruppen hinweg mit dem Effekt in der Gesamtpopulation konsistent ist. Inotuzumab Ozogamicin ist sowohl für Ph⁻ als auch Ph⁺ B-Vorläufer ALL-Patienten zugelassen. Auf Basis der Subgruppenanalysen zum Ph-Status zeigt sich keine maßgebliche Modifikation hinsichtlich des Behandlungseffektes von Inotuzumab Ozogamicin. Dies bedeutet, dass sowohl Ph⁻ als auch Ph⁺ Patienten von einer Therapie mit Inotuzumab Ozogamicin in gleichem Maße profitieren. Aus diesem Grund werden an dieser Stelle nur die Ergebnisse der Gesamtpopulation dargestellt.

Tabelle 1-8: Zusammenfassung der Ergebnisse und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Endpunkte INO-VATE ALL	Ereignis/Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert^a (Inotuzumab Ozogamicin vs. Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes ^b)	Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität		
OS ^c	HR [95 %-KI]: 0,770 [0,599 - 0,990]; p = 0,0407	beträchtlicher Zusatznutzen
Morbidität		
CR/CRi ^c	OR ^d [95%-KI]: 6,096 [3,755 - 9,898] RR ^d [95%-KI]: 2,364 [1,846 - 3,029] ARR ^e [95%-KI]: 0,422 [0,324 - 0,521]; p < 0,0001	erheblicher Zusatznutzen
CR ^c	OR ^d [95%-KI]: 2,710 [1,577 - 4,657] RR ^d [95%-KI]: 2,079 [1,383 - 3,126] ARR ^e [95%-KI]: 0,173 [0,083 - 0,264]; p = 0,0002	
CRi ^c	OR ^d [95%-KI]: 3,771 [2,212 - 6,429] RR ^d [95%-KI]: 2,672 [1,769 - 4,037] ARR ^e [95%-KI]: 0,249 [0,156 - 0,342]; p < 0,0001	
MRD-Negativitätsrate ^f	OR ^d [95%-KI]: 5,680 [2,707 - 10] RR ^d [95%-KI]: 2,046 [1,412 - 2,964] ARR ^e [95%-KI]: 0,394 [0,240 - 0,547]; p < 0,0001	
Direkte HSZT-Rate ^c	OR ^d [95%-KI]: 6,913 [3,761 - 12,704] RR ^d [95%-KI]: 3,884 [2,451 - 6,153] ARR ^e [95%-KI]: 0,321 [0,233 - 0,409]; p < 0,0001	
Krankheitsbedingte Symptomatik (EORTC QLQ-C30)^{g,h}		
<i>Müdigkeit/Fatigue</i>	HR [95 %-KI]: 0,707 [0,460 - 1,087]; p = 0,1109	kein Zusatznutzen belegt
<i>Übelkeit/Erbrechen</i>	HR [95 %-KI]: 1,276 [0,717 - 2,271]; p = 0,4032	
<i>Schmerzen</i>	HR [95 %-KI]: 0,900 [0,540 - 1,500]; p = 0,6837	
<i>Dyspnoe</i>	HR [95 %-KI]: 0,749 [0,402 - 1,396]; p = 0,3606	
<i>Schlaflosigkeit</i>	HR [95 %-KI]: 1,072 [0,603 - 1,907]; p = 0,8123	
<i>Appetitlosigkeit</i>	HR [95 %-KI]: 0,637 [0,390 - 1,040]; p = 0,0678	
<i>Obstipation</i>	HR [95 %-KI]: 1,284 [0,652 - 2,526]; p = 0,4658	
<i>Diarrhö</i>	HR [95 %-KI]: 0,560 [0,300 - 1,047]; p = 0,0638	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkte INO-VATE ALL	Ereignis/Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert^a (Inotuzumab Ozogamicin vs. Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes ^b)	Ausmaß des Zusatznutzens
EQ-5D VAS (Gesundheitszustand)	MID 7 HR [95 %-KI]: 0,651 [0,381 - 1,111]; p = 0,1128	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
EORTC QLQ-C30 ^{g,h}		
<i>Globaler Gesundheitsstatus</i>	HR [95 %-KI]: 0,837 [0,501 - 1,400]; p = 0,4962	kein Zusatznutzen belegt
<i>Körperliche Funktion</i>	HR [95 %-KI]: 0,784 [0,488 - 1,260]; p = 0,3118	
<i>Rollenfunktion</i>	HR [95 %-KI]: 0,679 [0,433 - 1,066]; p = 0,0889	
<i>Emotionale Funktion</i>	HR [95 %-KI]: 0,699 [0,377 - 1,293]; p = 0,2492	
<i>Kognitive Funktion</i>	HR [95 %-KI]: 0,800 [0,454 - 1,408]; p = 0,4358	
<i>Soziale Funktion</i>	HR [95 %-KI]: 0,786 [0,474 - 1,303]; p = 0,3465	
<i>Finanzielle Situation</i>	HR [95 %-KI]: 0,825 [0,447 - 1,524]; p = 0,5373	
Nebenwirkungenⁱ		
SUE	HR [95%-KI]: 0,922 [0,671 - 1,268]; p = 0,6181	kein Zusatznutzen belegt
UE CTCAE Grad ≥ 3	HR [95%-KI]: 0,756 [0,596 - 0,960]; p = 0,0141	
UE, die zum Therapieabbruch führten	HR [95%-KI]: 0,898 [0,429 - 1,880]; p = 0,7760	
UE von besonderem Interesse		
<i>Potenzielle VOD/SOS Fälle</i>	HR [95%-KI]: 20,471 [2,712 - 154,52]; p < 0,0001	kein Zusatznutzen belegt
<i>Febrile Neutropenie CTCAE Grad < 5</i>	HR [95%-KI]: 0,401 [0,276 - 0,582]; p < 0,0001	
<i>Neutropenische Sepsis CTCAE Grad < 5</i>	HR [95%-KI]: 0,701 [0,214 - 2,298]; p = 0,5550	
<i>Potenzielle Hy's Law Fälle</i>	HR [95%-KI]: 0,535 [0,118 - 2,427]; p = 0,4102	
<i>Hospitalisierungen</i>	HR [95%-KI]: 0,689 [0,537 - 0,882]; p < 0,0001	
UE von besonderem Interesse nach SOC, CTCAE Grad ≥ 3		
<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>	HR [95%-KI]: 0,748 [0,582 - 0,961]; p = 0,0167	kein Zusatznutzen belegt
<i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i>	HR [95%-KI]: 0,385 [0,267 - 0,554]; p < 0,0001	
<i>Untersuchungen</i>	HR [95%-KI]: 1,272 [0,817 - 1,979]; p = 0,2833	
<i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i>	HR [95%-KI]: 0,704 [0,421 - 1,176]; p = 0,1763	
<i>Allgemeine Erkrankungen und</i>	HR [95%-KI]: 0,884 [0,513 - 1,525]; p = 0,6571	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkte INO-VATE ALL	Ereignis/Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert^a (Inotuzumab Ozogamicin vs. Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes ^b)	Ausmaß des Zusatznutzens
<i>Beschwerden am Verabreichungsort</i>		
<i>Leber- und Gallenerkrankungen</i>	HR [95%-KI]: 2,278 [1,098 - 4,725]; p = 0,0230	
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes</i>	HR [95%-KI]: 1,605 [0,770 - 3,345]; p = 0,2015	
<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i>	HR [95%-KI]: 0,464 [0,202 - 1,064]; p = 0,0634	
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>	HR [95%-KI]: 0,561 [0,213 - 1,479]; p = 0,2365	
<i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</i>	HR [95%-KI]: 1,919 [0,590 - 6,235]; p = 0,2699	
<i>Gefäßerkrankungen</i>	HR [95%-KI]: 0,420 [0,126 - 1,399]; p = 0,1449	
<i>Herzkrankungen</i>	HR [95%-KI]: 2,820 [0,564 - 14,094]; p = 0,1875	
<i>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</i>	HR [95%-KI]: 0,350 [0,068 - 1,804]; p = 0,1890	
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</i>	HR [95%-KI]: 0,429 [0,07 - 2,348]; p = 0,3151	
<i>Psychiatrische Erkrankungen</i>	HR [95%-KI]: 0,860 [0,121 - 6,132]; p = 0,8802	
<i>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</i>	HR [95%-KI]: 0,952 [0,133 - 6,836]; p = 0,9612	
<i>Augenerkrankungen</i>	HR [95%-KI]: 0,416 [0,037 - 4,615]; p = 0,4610	
<i>Gutartige, bösartige und unspezifische Neoplasmen (einschl. Zysten und Polypen)</i>	HR [95%-KI]: 2,64E7 [0,000 - n. e.]; p = 0,3465	
UE von besonderem Interesse gemäß <i>Preferred Terms</i> der SOC <i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i> , CTCAE Grad ≥ 3		
Siehe Modul 4, Tabelle 4-62	Keine statistisch signifikanten Unterschieden zwischen den Behandlungsgruppen	kein Zusatznutzen belegt
<p>Quellen: Pfizer Datenschnitt: 08.03.2016</p> <p>a: Die Berechnung des HR basiert auf dem <i>Cox Proportional Hazard</i>-Modell stratifiziert nach der Dauer der ersten Remission (< 12 Monate/\geq 12 Monate), des <i>Salvage</i>-Status (<i>Salvage</i> 1/2) sowie des Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Randomisierung (< 55 Jahre/\geq 55 Jahre). Der entsprechende zweiseitige p-Wert wurde durch den <i>Log-Rank</i>-Test ermittelt</p> <p>b: Jedem Patienten wurde vor der Randomisierung eine Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes zugeteilt. Dieses Regime durfte nach der Randomisierung nicht mehr geändert werden. Patienten des Kontrollarms haben eines der folgenden drei Chemotherapie-Regime erhalten: FLAG (Fludarabin, Cytarabin und G-CSF), MXN/Ara-C (Mitoxantron und Cytarabin) oder HIDAC (Hochdosis Cytarabin).</p> <p>c: Analysen basieren auf der ITT-Population. Die ITT-Population umfasst alle Patienten, die randomisiert worden sind.</p> <p>d: Werte > 1 des OR oder des RR zeigen einen Vorteil zugunsten der Intervention Inotuzumab Ozogamicin an.</p>		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkte INO-VATE ALL	Ereignis/Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert^a (Inotuzumab Ozogamicin vs. Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes ^b)	Ausmaß des Zusatznutzens
<p>e: $RD < 0 = ARR$. Der zugehörige zweiseitige p-Wert wurde mittels <i>Cochran-Mantel-Haenszel</i>-Test ermittelt. Der p-Wert gilt für alle Werte der 4-Feldertafel.</p> <p>f: Analysen basieren auf der ITT-Population. Die Population umfasst in diesem Fall alle Patienten, die eine CR oder CRi erreicht haben. Der MRD-Status wurde in einem zentralen Referenzlabor bestimmt.</p> <p>g: Die Analysen basieren auf der <i>PRO-Evaluable</i>-Population. Die <i>PRO-Evaluable</i>-Population umfasst alle randomisierten Patienten, die mindestens einen Fragebogen zur <i>Baseline</i> und zu einem <i>Post-Baseline</i> Zeitpunkt beantwortet haben.</p> <p>h: Es werden nur die Hauptanalysen mit einer MID von 10 in dieser Tabelle dargestellt.</p> <p>i: Die Analysen basieren auf der <i>Safety</i>-Population. Die <i>Safety</i>-Population umfasst alle randomisierten Patienten, die zum Zeitpunkt der finalen Auswertung mindestens eine Dosis Studienmedikation erhalten haben</p> <p>ARR: Absolute Risikoreduktion (<i>Absolute Risk Reduction</i>); CR: Komplette Remission (<i>Complete Remission</i>); CRi: Komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Regeneration (<i>Incomplete CR</i>); CR/CRi: Anzahl von Patienten mit CR oder CRi; CTCAE: <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>; EORTC QLQ-C30: <i>Quality of Life Questionnaire C30</i> der <i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer</i>; EQ-5D VAS: Visuelle Analogskala des <i>European Quality of Life -5 Dimensions-Fragebogens</i>; G-CSF: Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor; HR: <i>Hazard Ratio</i>; HSZT: Hämatopoetische Stammzelltransplantation; ITT: <i>Intention to Treat</i>; KI: Konfidenzintervall; MID: Kleinster klinisch relevanter Unterschied (<i>Minimal Important Difference</i>); MRD: Minimale Resterkrankung (<i>Minimal Residual Disease</i>); n. e.: Nicht auswertbar (<i>not evaluable</i>); OR: <i>Odds Ratio</i>; OS: Gesamtüberleben; PRO: <i>Patient-Reported Outcome</i>; RD: Risikodifferenz; RMST: <i>Restricted Means Survival Time</i>; SOC: <i>System Organ Class</i>; SUE: Schwere unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschtes Ereignis; VOD/SOS: Venöse okklusive Leberkrankheit/Sinusoidales Obstruktionsyndrom (<i>Veno-Occlusive Disease/Sinusoidal Obstruction Syndrome</i>)</p>		

Geben Sie in Tabelle 1-9 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht^b
Kodierung^a	Kurzbezeichnung	
A	Ph ⁻ oder Ph ⁺ r/r B-Vorläufer ALL	ja
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. ALL: Akute lymphatische Leukämie; r/r: rezidiert oder refraktär</p>		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Der medizinische Nutzen und medizinische Zusatznutzen von Inotuzumab Ozogamicin gilt durch die Zulassung, die durch die EU Kommission am 29. Juni 2017 vergeben wurde, gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V als belegt. Daher muss lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens von Inotuzumab Ozogamicin quantifiziert werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Inotuzumab Ozogamicin erfolgt unter Berücksichtigung der patientenrelevanten Nutzendimensionen *Mortalität*, *Morbidität*, *gesundheitsbezogene Lebensqualität* und *Nebenwirkungen*, die anhand verschiedener Studienendpunkte operationalisiert wurden (Tabelle 1-9).

Inotuzumab Ozogamicin zeigt im Vergleich zu einer Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes eine bessere Wirksamkeit hinsichtlich der Endpunkte Remissionsrate, MRD-Negativitätsrate, direkte HSZT-Rate (*Morbidität*) und Gesamtüberleben (*Mortalität*). So erreichen Patienten unter Behandlung mit Inotuzumab Ozogamicin statistisch signifikant höhere Remissionsraten als Patienten des Kontrollarms. Bei Betrachtung der Daten zur Dauer der Remission ist ersichtlich, dass diese in der Inotuzumab Ozogamicin-Gruppe auch länger anhaltend ist. Dies zeigt sich nicht nur in der Dauer der Remission, sondern auch in den Ergebnissen des PFS. Die Remission der Inotuzumab Ozogamicin-Patienten dauerte nicht nur länger an, die Patienten sprachen auch schnell auf diese Therapie an (Median: 1,4 Monate), unabhängig davon, ob die Patienten zu Studienbeginn refraktär oder rezidiert waren. Nicht nur das Erreichen einer langanhaltenden Remission, sondern auch das schnelle Erreichen dieser, sind günstige Prognosefaktoren.

Neben der kompletten Remission ist auch die MRD-Negativität von großer therapeutischer Bedeutung und ermöglicht Aussagen über das Erreichen einer möglichst robusten und tiefen Remission und ist darüber hinaus mit einer günstigeren Prognose hinsichtlich der Überlebenschancen und dem Erfolg einer HSZT bei ALL-Patienten korreliert. Der Anteil an Patienten mit MRD-Negativität nach Behandlung mit Inotuzumab Ozogamicin von den Patienten, die eine CR/CRi erreicht haben wie auch bezogen auf die gesamte ITT-Population, ist statistisch signifikant höher als bei Patienten im Kontrollarm.

Dies bedeutet, dass Patienten durch die Therapie mit Inotuzumab Ozogamicin und das Erreichen einer kompletten Remission oder sogar einer MRD-Negativität, einer konsolidierenden HSZT mit potenziell kurativem Therapieziel zugeführt werden können. Im Rahmen der Studie INO-VATE ALL erhielten statistisch signifikant mehr Patienten im Inotuzumab Ozogamicin-Arm (71 Patienten; 43 %) als im Kontrollarm (18 Patienten; 11 %) eine konsolidierende HSZT im direkten Anschluss an eine Behandlung mit der jeweiligen Studienmedikation. Mit Inotuzumab Ozogamicin wird dadurch eine mit bisherigen Therapien im Anwendungsgebiet nicht erreichte Transplantationsrate bei r/r B-Vorläufer ALL-Patienten ermöglicht.

Zudem konnte gezeigt werden, dass die Patienten nach Inotuzumab Ozogamicin-Behandlung auch deutlich schneller einer HSZT zugeführt werden konnten als Patienten im Kontrollarm. Patienten hatten somit früher die Chance auf eine potenziell kurative und damit lebensrettende Therapieoption, was vor dem Hintergrund des fulminanten Verlaufes einer r/r B-Vorläufer ALL aus therapeutischer Sicht als höchst relevant anzusehen ist. Die Durchführung einer HSZT wiederum kann wesentlich zu einer verlängerten Gesamtüberlebenszeit bzw. einer Kuration der Erkrankung führen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Patienten, die mit Inotuzumab Ozogamicin behandelt wurden, überleben im Median statistisch signifikant länger als Patienten, die mit einer Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes behandelt wurden. Aufgrund eines höheren Anteils von Patienten, die im Inotuzumab Ozogamicin-Arm eine HSZT erhalten haben und einer dadurch bedingten höheren *Early-Mortality-Rate*, wird der Überlebensvorteil für Patienten unter Inotuzumab Ozogamicin-Therapie gegenüber der Vergleichstherapie erst im späteren zeitlichen Verlauf deutlich (2-Jahres-Gesamtüberleben 22 % vs. 10 %). Die OS-Analyse unter Berücksichtigung des Wechsels auf Folgetherapien, zeigt einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Inotuzumab Ozogamicin, welcher deutlich größer ist als in der Primäranalyse. Dies wiederum bedeutet, dass Patienten im Kontrollarm einen hohen Anteil an potenten *Salvage*-Therapien erhalten haben und somit anzunehmen ist, dass das mediane Gesamtüberleben für den Kontrollarm überschätzt und der Behandlungseffekt von Inotuzumab Ozogamicin bezüglich des Überlebensvorteils unterschätzt wird.

Zusammenfassend wird durch Inotuzumab Ozogamicin demnach ein deutlich besseres Therapieansprechen im Sinne einer kompletten Remission und einer MRD-Negativität erreicht, wodurch r/r B-Vorläufer ALL-Patienten im Anschluss an die Behandlung eine signifikant häufiger eine konsolidierende HSZT erhalten können und sich infolgedessen das Gesamtüberleben, insbesondere das Langzeitüberleben, dieser Patienten verbessert.

Im Rahmen der Beurteilung der UE zeigen sich für Inotuzumab Ozogamicin Nachteile im Vergleich zu einer Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes bezüglich des UE *VOD/SOS* und damit einhergehend auch den UE in der SOC *Leber- und Gallenerkrankungen*. Diesen negativen Effekten stehen deutliche Vorteile von Inotuzumab Ozogamicin im Vergleich zur Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes gegenüber, insbesondere hinsichtlich der Reduktion der durch konventionelle Chemotherapie-Regime verursachten Nebenwirkungen. Hierzu gehören u. a. die *febrile Neutropenie*, die *Infektionen*, die *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* und die *Hospitalisierungen*. Die hepatotoxischen Nebenwirkungen sowie deren Vermeidung und Management sind in der Fachinformation von Inotuzumab Ozogamicin eingehend beschrieben. Es ist davon auszugehen, dass diese speziellen Nebenwirkungen hierdurch im Versorgungsalltag, auch vor dem Hintergrund der Schwere der Erkrankung, gut einschätz- und handhabbar bzw. partiell vermeidbar sein werden und auch die respektive Inzidenz hierdurch im Vergleich zur Studiensituation deutlich reduzierbar sein wird. Es ist insgesamt **kein Zusatznutzen** hinsichtlich der Nebenwirkungen durch eine Therapie mit Inotuzumab Ozogamicin im Vergleich zu einer Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes festzustellen.

In Anbetracht der mit bisherigen *Salvage*-Therapien noch nicht erreichten **großen Verbesserung** der Remissionsrate, der MRD-Negativitätsrate und der direkten HSZT-Rate sowie der **moderaten Verbesserung** des medianen Überlebens und der **deutlichen Verbesserung** des Langzeitüberlebens durch Inotuzumab Ozogamicin im Vergleich zur Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes und der dadurch **deutlichen Verbesserung des therapielevanten Nutzens** ist ein **beträchtlicher Zusatznutzen** für Inotuzumab Ozogamicin abzuleiten.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Die Zielpopulation für Inotuzumab Ozogamicin besteht gemäß der zugelassenen Indikation aus Patienten mit ALL der B-Vorläuferzellen, die entweder nicht bzw. unvollständig auf eine Erstlinientherapie angesprochen haben (refraktäre Patienten) oder nach einer vorausgegangenen Remission ein Rezidiv erlitten haben (rezidierte Patienten). Hinsichtlich des Anwendungsgebiets gibt es keine Einschränkung aufgrund des Ph-Status der Patienten. Sowohl Ph⁺ als auch Ph⁻ Patienten mit einer r/r B-Vorläufer ALL können effektiv mit Inotuzumab Ozogamicin behandelt werden.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Der Krankheitsverlauf der adulten r/r ALL ist fulminant und führt unbehandelt innerhalb kurzer Zeit zum Tod. Trotz Remissionsraten von bis zu 90 % bei adulten ALL-Patienten nach Erstlinientherapie mit konventionellen Chemotherapie-Regimen, welche durch ihre systemische Wirkung mit ausgeprägten Nebenwirkungen behaftet sind, erleidet ca. die Hälfte der Patienten ein Rezidiv der Erkrankung. Das Langzeitüberleben der r/r ALL-Patienten ist durch eine erneute alleinige *Salvage*-Chemotherapie, für die kein einheitlicher Standard etabliert ist, mit weniger als 10 % sehr gering, weshalb der Erhalt einer HSZT als einzig potenziell kurative Therapieoption (Überlebensraten nach HSZT ca. 30 %) betrachtet wird. Die betroffenen r/r ALL-Patienten leiden häufig unter einer Chemotherapie-resistenten Erkrankung, die das Erreichen einer erneuten kompletten Remission als relevante Voraussetzung zum Erhalt einer HSZT erschweren. Daher besteht für die Zielpopulation der r/r B-Vorläufer ALL-Patienten ein hoher Bedarf an neuen Therapien, die ein erneutes Ansprechen und somit eine potenziell kurative HSZT ermöglichen sowie, im Vergleich zu klassischen intensiven Polychemotherapien, ein tolerierbares bzw. günstigeres Nebenwirkungsprofil aufweisen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Daten der dieser Nutzenbewertung zugrundeliegenden Zulassungsstudie belegen, dass Inotuzumab Ozogamicin den bestehenden therapeutischen Bedarf deutlich besser deckt als bisher verfügbare Therapieoptionen.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-10 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Ph ⁻ oder Ph ⁺ r/r B-Vorläufer ALL	123 - 198
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. ALL: Akute lymphatische Leukämie; r/r: rezidiert oder refraktär		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-11 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Ph ⁻ oder Ph ⁺ r/r B-Vorläufer ALL	Erwachsene Patienten mit Ph ⁻ oder Ph ⁺ r/r B-Vorläufer ALL	beträchtlich	123 - 198
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. ALL: Akute lymphatische Leukämie; r/r: rezidiert oder refraktär				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Gemäß der Fachinformation von BESPONSA[®], werden die mit Inotuzumab Ozogamicin zu behandelnden Patienten in zwei Gruppen unterteilt:

- Patienten mit bevorstehender HSZT (*Behandlungssituation 1*)
- Patienten ohne bevorstehende HSZT (*Behandlungssituation 2*)

Im Folgenden werden die Jahrestherapiekosten für zwei verschiedene Szenarien entsprechend tabellarisch dargestellt. Hierbei wird die Annahme getroffen, dass sich alle Patienten der Zielpopulation entweder in *Behandlungssituation 1* oder *Behandlungssituation 2* befinden. Zudem wird in jedem Szenario zwischen theoretischen und zu erwartenden Kosten unterschieden. Die zu erwartenden Jahrestherapiekosten berücksichtigen die zu erwartenden Behandlungsdauern. Die detaillierte Herleitung der Jahrestherapiekosten befindet sich in Modul 3, Abschnitt 3.3.

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) - Alle Patienten befinden sich in *Behandlungssituation 1* (mit bevorstehender HSZT)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro (Min - Max) ^b	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro (Min - Max) ^{b,c}
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
<i>Theoretische Kosten^d</i>			
A	Ph ⁻ oder Ph ⁺ r/r B-Vorläufer ALL	2 Zyklen ^e <u>Arzneimittelkosten</u> 109.125,17 - 124.714,48	Jahrestherapiekosten <u>Arzneimittelkosten</u> 13.422.395,91 - 24.693.467,04
		<u>GKV-Leistungen</u> 426,00	<u>GKV-Leistungen</u> 52.398,00 - 84.348,00
		ggf. max. 1 weiterer Zyklus ^e <u>Arzneimittelkosten</u> 0,00 - 62.357,24	Jahrestherapiekosten <u>Arzneimittelkosten</u> 0,00 - 12.346.733,52

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro (Min - Max) ^b	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro (Min - Max) ^{b,c}
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
		<u>GKV-Leistungen</u> 0,00 - 213,00	<u>GKV-Leistungen</u> 0,00 - 42.174,00
Zu erwartende Kosten^f			
A	Ph ⁻ oder Ph ⁺ r/r B-Vorläufer ALL	2 Zyklen ^e <u>Arzneimittelkosten</u> 102.538,14 - 115.931,77	Jahrestherapiekosten <u>Arzneimittelkosten</u> 12.612.190,93 - 22.954.490,49
		<u>GKV-Leistungen</u> 396,00	<u>GKV-Leistungen</u> 48.708,00 - 78.408,00
		ggf. max. 1 weiterer Zyklus ^e <u>Arzneimittelkosten</u> 0,00 - 31.617,76	Jahrestherapiekosten <u>Arzneimittelkosten</u> 0,00 - 6.260.315,59
		<u>GKV-Leistungen</u> 0,00 - 108,00	<u>GKV-Leistungen</u> 0,00 - 21.384,00
		<u>Summe</u> 102.934,14 - 148.053,53	<u>Summe</u> 12.660.898,93 - 29.314.598,08
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Die Kosten werden entsprechend der Zyklenangabe der Fachinformation und der durch die Zielpopulation entstandenen Spanne mit Minimal- und Maximalwert angegeben.</p> <p>c: Die GKV-Zielpopulation wurde in Abschnitt 3.2.4 hergeleitet und umfasst 123 bis 198 Patienten. Die Jahrestherapiekosten werden bzgl. der empfohlenen Zyklenanzahl gemäß Fachinformation basierend auf den Berechnungen aus den Tabellen 3-16, 3-29 und 3-31 in Modul 3 dargestellt.</p> <p>d: Als <i>Theoretische Jahrestherapiekosten GKV</i> insgesamt sind die Kosten ausgewiesen, die der GKV entstehen, wenn die in Modul 3, Abschnitt 3.2.3, sowie Abschnitt 3.2.4 dargestellte Zielpopulation vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden würde.</p> <p>e: Für Patienten mit bevorstehender HSZT, wird eine Behandlungsdauer von zwei Zyklen empfohlen. Ein dritter Zyklus kann für Patienten erwogen werden, die nach zwei Zyklen keine CR oder CRi einschließlich negativer MRD erreicht haben.</p> <p>f: Die zu erwartenden <i>Jahrestherapiekosten</i> berücksichtigen die zu erwartenden Behandlungsdauern (siehe hierzu die Herleitung in Modul 3, Abschnitt 3.3).</p> <p>ALL: Akute lymphatische Leukämie; r/r: rezidiert oder refraktär</p>			

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) - Alle Patienten befinden sich in *Behandlungssituation 2* (ohne bevorstehende HSZT)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro (Min - Max) ^b	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro (Min - Max) ^{b,c}
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
Theoretische Kosten^d			
A	Ph ⁻ oder Ph ⁺ r/r B-Vorläufer ALL	3 Zyklen ^e <u>Arzneimittelkosten</u> 155.893,10 - 187.071,72	Jahrestherapiekosten <u>Arzneimittelkosten</u> 19.174.851,30 - 37.040.200,56
		<u>GKV-Leistungen</u> 639,00	<u>GKV-Leistungen</u> 78.597,00 - 126.522,00
		ggf. weitere 0 - 3 Zyklen ^e <u>Arzneimittelkosten</u> 0,00 - 140.303,79	Jahrestherapiekosten <u>Arzneimittelkosten</u> 0,00 - 27.780.150,42
		<u>GKV-Leistungen</u> 0,00 - 639,00	<u>GKV-Leistungen</u> 0,00 - 126.522,00
Zu erwartende Kosten^f			
A	Ph ⁻ oder Ph ⁺ r/r B-Vorläufer ALL	3 Zyklen ^e <u>Arzneimittelkosten</u> 121.194,31 - 140.806,67	Jahrestherapiekosten <u>Arzneimittelkosten</u> 14.906.900,53 - 27.879.720,85
		<u>GKV-Leistungen</u> 480,97	<u>GKV-Leistungen</u> 59.159,03 - 95.231,61
		ggf. weitere 0 - 3 Zyklen ^e <u>Arzneimittelkosten</u> 0,00 - 33.190,14	Jahrestherapiekosten <u>Arzneimittelkosten</u> 0,00 - 6.571.648,49
		<u>GKV-Leistungen</u> 0,00 - 151,16	<u>GKV-Leistungen</u> 0,00 - 29.929,94
		<u>Summe</u> 121.675,28 - 174.628,94	<u>Summe</u> 14.966.059,56 - 34.576.530,89

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro (Min - Max) ^b	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro (Min - Max) ^{b,c}
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Die Kosten werden entsprechend der Zyklenangabe der Fachinformation und der durch die Zielpopulation entstandenen Spanne mit Minimal- und Maximalwert angegeben.</p> <p>c: Die GKV-Zielpopulation wurde in Abschnitt 3.2.4 hergeleitet und umfasst 123 bis 198 Patienten. Die Jahrestherapiekosten werden bzgl. der empfohlenen Zyklenanzahl gemäß Fachinformation basierend auf den Berechnungen aus den Tabellen 3-16, 3-29 und 3-31 in Modul 3 dargestellt.</p> <p>d: Als <i>Theoretische Jahrestherapiekosten GKV</i> insgesamt sind die Kosten ausgewiesen, die der GKV entstehen, wenn die in Modul 3, Abschnitt 3.2.3, sowie Abschnitt 3.2.4 dargestellte Zielpopulation vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden würde.</p> <p>e: Für Patienten ohne bevorstehende HSZT können weitere Behandlungszyklen, insgesamt bis zu max. sechs Zyklen, verabreicht werden.</p> <p>f: Die zu erwartenden Jahrestherapiekosten berücksichtigen die zu erwartenden Behandlungsdauern (siehe hierzu die Herleitung in Modul 3, Abschnitt 3.3).</p> <p>ALL: Akute lymphatische Leukämie; r/r: rezidiviert oder refraktär</p>			

Geben Sie in Tabelle 1-14 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-12.

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete) - Alle Patienten befinden sich in *Behandlungssituation 1* (mit bevorstehender HSZT)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro (Min - Max)
<i>Theoretische Kosten</i>
<u>2 Zyklen</u>
<i>Arzneimittelkosten</i> 13.422.395,91 - 24.693.467,04
<i>GKV-Leistungen</i> 52.398,00 - 84.348,00
<u>ggf. max. 1 weiterer Zyklus</u>
<i>Arzneimittelkosten</i> 0,00 - 12.346.733,52
<i>GKV-Leistungen</i> 0,00 - 42.174,00
<i>Zu erwartende Kosten</i>
<i>Summe (über alle Zyklen)</i> 12.660.898,93 - 29.314.598,08

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete) - Alle Patienten befinden sich in *Behandlungssituation 2* (ohne bevorstehende HSZT)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro (Min - Max)
<i>Theoretische Kosten</i>
<u>3 Zyklen</u> <i>Arzneimittelkosten</i> 19.174.851,30 - 37.040.200,56 <i>GKV-Leistungen</i> 78.597,00 - 126.522,00
<u>ggf. max. 0 - 3 Zyklen</u> <i>Arzneimittelkosten</i> 0,00 - 27.780.150,42 <i>GKV-Leistungen</i> 0,00 - 126.522,00
<i>Zu erwartende Kosten</i>
<i>Summe (über alle Zyklen)</i> 14.966.059,56 - 34.576.530,89

Geben Sie in Tabelle 1-16 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Gemäß der Fachinformation von BESPONSA[®] werden die mit Inotuzumab Ozogamicin zu behandelnden Patienten in zwei Gruppen unterteilt:

- Patienten mit bevorstehender HSZT (Behandlungssituation 1)
- Patienten ohne bevorstehende HSZT (Behandlungssituation 2)

Im Folgenden werden die Jahrestherapiekosten für zwei verschiedene Szenarien entsprechend tabellarisch dargestellt. Hierbei wird die Annahme getroffen, dass sich alle Patienten der Zielpopulation entweder in Behandlungssituation 1 oder Behandlungssituation 2 befinden. Zudem wird in jedem Szenario zwischen theoretischen und zu erwartenden Kosten unterschieden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die zu erwartenden Jahrestherapiekosten berücksichtigen die zu erwartenden Behandlungsdauern. Die detaillierte Herleitung der Jahrestherapiekosten befindet sich in Modul 3, Abschnitt 3.3.

Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel - Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet) - Alle Patienten befinden sich in *Behandlungssituation 1* (mit bevorstehender HSZT)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro (Min - Max) ^b	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro (Min - Max) ^{b,c}
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
Theoretische Kosten^d			
A	Ph ⁻ oder Ph ⁺ r/r B-Vorläufer ALL	2 Zyklen ^e <u>Arzneimittelkosten</u> 109.125,17 - 124.714,48 <u>GKV-Leistungen</u> 426,00	Jahrestherapiekosten <u>Arzneimittelkosten</u> 13.422.395,91 - 24.693.467,04 <u>GKV-Leistungen</u> 52.398,00 - 84.348,00
		ggf. max. 1 weiterer Zyklus ^e <u>Arzneimittelkosten</u> 0,00 - 62.357,24 <u>GKV-Leistungen</u> 0,00 - 213,00	Jahrestherapiekosten <u>Arzneimittelkosten</u> 0,00 - 12.346.733,52 <u>GKV-Leistungen</u> 0,00 - 42.174,00
Zu erwartende Kosten^f			
A	Ph ⁻ oder Ph ⁺ r/r B-Vorläufer ALL	2 Zyklen ^e <u>Arzneimittelkosten</u> 102.538,14 - 115.931,77 <u>GKV-Leistungen</u> 396,00	Jahrestherapiekosten <u>Arzneimittelkosten</u> 12.612.190,93 - 22.954.490,49 <u>GKV-Leistungen</u> 48.708,00 - 78.408,00
		ggf. max. 1 weiterer Zyklus ^e <u>Arzneimittelkosten</u> 0,00 - 31.617,76	Jahrestherapiekosten <u>Arzneimittelkosten</u> 0,00 - 6.260.315,59
		<u>GKV-Leistungen</u> 0,00 - 108,00	<u>GKV-Leistungen</u> 0,00 - 21.384,00
		<u>Summe</u> 102.934,14 - 148.053,53	<u>Summe</u> 12.660.898,93 - 29.314.598,08

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro (Min - Max) ^b	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro (Min - Max) ^{b,c}
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Die Kosten werden entsprechend der Zyklenangabe der Fachinformation und der durch die Zielpopulation entstandenen Spanne mit Minimal- und Maximalwert angegeben.</p> <p>c: Die GKV-Zielpopulation wurde in Abschnitt 3.2.4 hergeleitet und umfasst 123 bis 198 Patienten. Die Jahrestherapiekosten werden bzgl. der empfohlenen Zyklenanzahl gemäß Fachinformation basierend auf den Berechnungen aus den Tabellen 3-16, 3-29 und 3-31 in Modul 3 dargestellt.</p> <p>d: Als <i>Theoretische Jahrestherapiekosten GKV</i> insgesamt sind die Kosten ausgewiesen, die der GKV entstehen, wenn die in Modul 3, Abschnitt 3.2.3, sowie Abschnitt 3.2.4 dargestellte Zielpopulation vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden würde.</p> <p>e: Für Patienten mit bevorstehender HSZT wird eine Behandlungsdauer von zwei Zyklen empfohlen. Ein dritter Zyklus kann für Patienten erwogen werden, die nach zwei Zyklen keine CR oder CRi einschließlich negativer MRD erreicht haben.</p> <p>f: Die zu erwartenden Jahrestherapiekosten berücksichtigen die zu erwartenden Behandlungsdauern (siehe hierzu die Herleitung in Modul 3, Abschnitt 3.3).</p> <p>ALL: Akute lymphatische Leukämie; r/r: rezidiert oder refraktär</p>			

Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel - Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)- Alle Patienten befinden sich in *Behandlungssituation 2* (ohne bevorstehende HSZT)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro (Min - Max) ^b	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro (Min - Max) ^{b,c}
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
<i>Theoretische Kosten^d</i>			
A	Ph ⁻ oder Ph ⁺ r/r B-Vorläufer ALL	3 Zyklen ^e <u>Arzneimittelkosten</u> 155.893,10 - 187.071,72 <u>GKV-Leistungen</u> 639,00	Jahrestherapiekosten <u>Arzneimittelkosten</u> 19.174.851,30 - 37.040.200,56 <u>GKV-Leistungen</u> 78.597,00 - 126.522,00
		ggf. weitere 0 - 3 Zyklen ^e <u>Arzneimittelkosten</u> 0,00 - 140.303,79 <u>GKV-Leistungen</u> 0,00 - 639,00	Jahrestherapiekosten <u>Arzneimittelkosten</u> 0,00 - 27.780.150,42 <u>GKV-Leistungen</u> 0,00 - 126.522,00
<i>Zu erwartende Kosten^f</i>			
A	Ph ⁻ oder Ph ⁺ r/r B-Vorläufer ALL	3 Zyklen ^e <u>Arzneimittelkosten</u> 121.194,31 - 140.806,67 <u>GKV-Leistungen</u> 480,97	Jahrestherapiekosten <u>Arzneimittelkosten</u> 14.906.900,53 - 27.879.720,85 <u>GKV-Leistungen</u> 59.159,03 - 95.231,61

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro (Min - Max) ^b	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro (Min - Max) ^{b,c}
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
		ggf. weitere 0 - 3 Zyklen ^e	Jahrestherapiekosten
		<u>Arzneimittelkosten</u> 0,00 - 33.190,14	<u>Arzneimittelkosten</u> 0,00 - 6.571.648,49
		<u>GKV-Leistungen</u> 0,00 - 151,16	<u>GKV-Leistungen</u> 0,00 - 29.929,94
		<u>Summe</u> 121.675,28 - 174.628,94	<u>Summe</u> 14.966.059,56 - 34.576.530,89
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Die Kosten werden entsprechend der Zyklenangabe der Fachinformation und der durch die Zielpopulation entstandenen Spanne mit Minimal- und Maximalwert angegeben.</p> <p>c: Die GKV-Zielpopulation wurde in Abschnitt 3.2.4 hergeleitet und umfasst 123 bis 198 Patienten. Die Jahrestherapiekosten werden bzgl. der empfohlenen Zyklenanzahl gemäß Fachinformation basierend auf den Berechnungen aus den Tabellen 3-16, 3-29 und 3-31 in Modul 3 dargestellt.</p> <p>d: Als <i>Theoretische Jahrestherapiekosten GKV</i> insgesamt sind die Kosten ausgewiesen, die der GKV entstehen, wenn die in Modul 3, Abschnitt 3.2.3, sowie Abschnitt 3.2.4 dargestellte Zielpopulation vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden würde.</p> <p>e: Für Patienten ohne bevorstehende HSZT können weitere Behandlungszyklen, insgesamt bis zu max. sechs Zyklen, verabreicht werden.</p> <p>f: Die zu erwartenden Jahrestherapiekosten berücksichtigen die zu erwartenden Behandlungsdauern (siehe hierzu die Herleitung in Modul 3, Abschnitt 3.3).</p> <p>ALL: Akute lymphatische Leukämie; r/r: rezidiert oder refraktär</p>			

Geben Sie in Tabelle 1-18 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-16.

Tabelle 1-18: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel - Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete) - Alle Patienten befinden sich in *Behandlungssituation 1* (mit bevorstehender HSZT)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro (Min - Max)
<i>Theoretische Kosten</i>
<u>2 Zyklen</u>
<i>Arzneimittelkosten</i> 13.422.395,91 - 24.693.467,04
<i>GKV-Leistungen</i> 52.398,00 - 84.348,00

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro (Min - Max)
<u>ggf. max. 1 weiterer Zyklus</u> <i>Arzneimittelkosten</i> 0,00 - 12.346.733,52
<i>GKV-Leistungen</i> 0,00 - 42.174,00
<i>Zu erwartende Kosten</i>
<i>Summe (über alle Zyklen)</i> 12.660.898,93 - 29.314.598,08

Tabelle 1-19: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel - Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete) - Alle Patienten befinden sich in *Behandlungssituation 2* (ohne bevorstehende HSZT)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro (Min - Max)
<i>Theoretische Kosten</i>
<u>3 Zyklen</u> <i>Arzneimittelkosten</i> 19.174.851,30 - 37.040.200,56
<i>GKV-Leistungen</i> 78.597,00 - 126.522,00
<u>ggf. max. 0 - 3 Zyklen</u> <i>Arzneimittelkosten</i> 0,00 - 27.780.150,42
<i>GKV-Leistungen</i> 0,00 - 126.522,00
<i>Zu erwartende Kosten</i>
<i>Summe (über alle Zyklen)</i> 14.966.059,56 - 34.576.530,89

Geben Sie in Tabelle 1-20 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-20: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
A	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nicht zutreffend

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Anforderungen an die Qualifikationen von Ärzten und Ärztinnen

BESPONSA[®] ist unter Aufsicht eines in der Anwendung von Krebstherapeutika erfahrenen Arztes zu verabreichen.

Anforderungen an die Diagnostik

Bei Verwendung von BESPONSA[®] zur Behandlung einer r/r B-Vorläufer-ALL muss vor Behandlungsbeginn mithilfe einer validierten und sensitiven Untersuchung eine CD22-Positivität (> 0%) der ALL-Zellen festgestellt werden.

Infrastruktur, Notfallmaßnahmen

Eine vollständige Ausrüstung zur Wiederbelebung muss unmittelbar verfügbar sein.

Dosierung und Behandlungsdauer

Für Patienten mit bevorstehender HSZT werden zwei Behandlungszyklen empfohlen. Ein dritter Zyklus kann für Patienten erwogen werden, die nach zwei Zyklen keine CR oder CRi einschließlich MRD-Negativität erreicht haben. Für Patienten ohne bevorstehende HSZT können weitere insgesamt bis zu maximal sechs Zyklen verabreicht werden. Patienten, die innerhalb von drei Zyklen keine CR/CRi erreichen, sollten die Behandlung abbrechen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Für den ersten Zyklus beträgt die empfohlene Gesamtdosis für alle Patienten 1,8 mg/m² KOF pro Zyklus, an Tag 1, 8 und 15. Der 1. Zyklus dauert drei Wochen, kann aber auf vier Wochen verlängert werden. Für die darauffolgenden Zyklen beträgt diese für Patienten, die eine CR/CRi erreicht haben, 1,5 mg/m² KOF pro Zyklus bzw. 1,8 mg/m² KOF pro Zyklus für Patienten, die bisher keine CR/CRi erreicht haben. Die Dauer nachfolgender Zyklen beträgt vier Wochen.

Eine Dosisanpassung kann je nach individueller Sicherheit und Verträglichkeit erforderlich sein. Erfolgt eine Dosisreduzierung aufgrund einer Toxizität, sollte die Dosis anschließend nicht wieder gesteigert werden. Innerhalb eines Behandlungszyklus werden Therapieunterbrechungen bei nicht-hämatologischen Toxizitäten empfohlen.

Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Patienten mit vorhergehender bestätigter schwerer oder bestehender VOD/SOS
- Patienten mit schwerer bestehender Lebererkrankung (z. B. Leberzirrhose, nodulär regenerative Hyperplasie der Leber, aktive Hepatitis).

Notwendige Überwachungsmaßnahmen

Weitere besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen bei Anwendung sind:

- Lebertoxizität, einschließlich VOD/SOS
- Myelosuppression/Zytopenien
- Infusionsbedingte Reaktionen
- Tumorlysesyndrom
- QT-Intervall Verlängerung
- Erhöhte Amylase- und Lipase-Werte
- Immunisierungen

Im RMP sind die vorgesehenen Maßnahmen zur Sicherstellung der Arzneimittelsicherheit zusammengefasst. Wichtige identifizierte Risiken sind:

- CTCAE Grad ≥ 3 und/oder schwerwiegende Hepatotoxizität inklusive aller VOD/SOS-Fälle
- Myelosuppression/Zytopenien

Wichtige potenzielle Risiken sind:

- interstitielle Lungenerkrankung
- entzündliche gastrointestinale Ereignisse
- Pankreatitis
- zweiter Primärtumor
- Reproduktions- und Entwicklungstoxizität
- Neurotoxizität
- Nephrotoxizität

Wichtige Sicherheitsaspekte, zu denen Informationen fehlen, sind:

- mittelschwere oder schwere Leberfunktionsstörungen
- schwere Nierenfunktionsstörungen
- die Anwendung bei Patienten afroamerikanischer oder lateinamerikanischer Herkunft

Maßnahmen zur Risikominimierung unterliegen der Routine Pharmakovigilanz und sind dem RMP zu entnehmen.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine formalen Studien zur Erfassung von Arzneimittelwechselwirkungen durchgeführt. Basierend auf *in-vitro* Daten ist es unwahrscheinlich, dass die gleichzeitige Anwendung von Inotuzumab Ozogamicin mit P450(CYP)-Inhibitoren oder Induktoren oder Arzneimittel metabolisierenden Enzymen die Exposition von N-Acetyl-Gamma-Calicheamicin-Dimethylhydrazid verändert und dass Inotuzumab Ozogamicin die Exposition gegenüber den Substraten von CYP-Enzymen beeinflusst.

Bei Patienten, die Inotuzumab Ozogamicin erhielten, wurden verlängerte QT-Intervalle beobachtet. Daher sollte die gleichzeitige Anwendung von Inotuzumab Ozogamicin mit Arzneimitteln, die bekanntermaßen zu verlängerten QT-Intervallen führen oder eine *Torsade de Pointes* Tachykardie induzieren können, sorgsam abgewogen werden.

Weitere Informationen zur qualitätsgesicherten Anwendung sind der entsprechenden Fachinformation zu entnehmen.