

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 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 12.07.2017

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
2 Modul 2 - allgemeine Informationen	6
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	6
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	6
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	7
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	16
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	16
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	17
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	17
2.4 Referenzliste für Modul 2	18

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	6
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Übersicht der Wirkmechanismen der in Deutschland zugelassenen Arzneimittel bei r/r ALL	13
Tabelle 2-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	16
Tabelle 2-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	17

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 2-1: Schematische Darstellung der Struktur von Inotuzumab Ozogamicin.....	8
Abbildung 2-2: Wirkungsmechanismus von Inotuzumab Ozogamicin auf CD22- exprimierende B-Vorläuferzelle.....	9
Abbildung 2-3: Entstehung des Philadelphia-Chromosoms.	12

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ABL	Abelson-Tyrosinkinase (<i>Abelson Murine Leukemia Viral Oncogene Homolog 1</i>)
ALL	Akute lymphatische Leukämie
AML	Akute myeloische Leukämie
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ATP	Adenosintriphosphat
BCR	<i>Breakpoint Cluster Region</i>
CD	<i>Cluster of Differentiation</i>
DMH	Dimethylhydrazin
DNS	Desoxyribonukleinsäure
dNTP	Desoxynukleotid-Triphosphat
g	Gramm
HSZT	Hämatopoetische Stammzelltransplantation
IgG	Immunglobulin G
i. v.	Intravenös
K _D	Dissoziationskonstante
KOF	Körperoberfläche
m ²	Quadratmeter
mAK	Monoklonaler Antikörper
mg	Milligramm
NAc-γ-Calicheamicin-DMH	N-Acetyl-gamma-Calicheamicin-Dimethylhydrazid
Ph	Philadelphia-Chromosom
Ph ⁻	Philadelphia-Chromosom negativ
Ph ⁺	Philadelphia-Chromosom positiv
pM	Pikomolar
PZN	Pharmazentralnummer
r/r	Rezidiert oder refraktär
SIGLEC	Sialinsäurebindende immunglobulinähnliche Lektine (<i>Sialic-Acid-binding Immunoglobulin-like Lectins</i>)
TKI	Tyrosinkinaseinhibitoren
u. a.	Unter anderem

Abkürzung	Bedeutung
z. B.	Zum Beispiel

2 Modul 2 - allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

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

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
12490038	EU/1/17/1200/001	1 mg	Packung mit 1 Einzeldosis-Durchstechflasche mit 1 mg Inotuzumab Ozogamicin

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Inotuzumab Ozogamicin (BESPONSA®) ist indiziert als Monotherapie für eine Behandlung von Erwachsenen mit rezidivierender oder refraktärer (r/r) CD22-positiver B-Vorläufer ALL (akuter lymphatischer Leukämie). Erwachsene Patienten mit Philadelphia-Chromosom-positiver (Ph⁺) rezidivierender oder refraktärer B-Vorläufer ALL sollten eine vorhergehende erfolglose Behandlung mit mindestens einem Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI) aufweisen (36).

Im weiteren Verlauf des Moduls wird die Kurzform r/r B-Vorläufer ALL stellvertretend für das oben genannte Anwendungsgebiet von Inotuzumab Ozogamicin verwendet.

Pathophysiologischer Hintergrund

Eine akute lymphatische Leukämie (ALL) ist eine rasch fortschreitende, maligne Erkrankung des blutbildenden Systems (7, 12). Diese kann sowohl die B- als auch die T-Zellreihe der Lymphozyten betreffen. Im Fall der B-Zell ALL entarten lymphozytäre B-Vorläuferzellen, welche im Knochenmark unter physiologischen Bedingungen zu blutbildenden Zellen differenzieren und proliferieren, und sich im Folgenden unkontrolliert vermehren (7, 20). Normale B-Lymphozyten durchlaufen während der Proliferation zu reifen B-Zellen verschiedene Entwicklungsstadien, in denen sie charakteristische Marker wie z. B. Antigenrezeptoren auf ihrer Oberfläche exprimieren (2). Entartete B-Vorläuferzellen, die auch als (lymphatische) Blasten bezeichnet werden und deren Proliferation in frühen Entwicklungsstadien arretiert ist, exprimieren vielfach Oberflächenmarker, welche für frühe Reifestadien charakteristisch sind (38). Zu den Oberflächenmarkern, die auf diesen Blasten exprimiert werden, gehören u. a. die Oberflächenmarker CD19 (*Cluster of Differentiation*, CD), CD20 und CD22, welche mittels Immunphänotypisierung der leukämischen Zellen nachgewiesen werden können (24, 37). Dabei ist CD22 auf der Oberfläche der B-Lymphoblasten nahezu aller ALL-Patienten (> 90 %) vorhanden (37). CD22 ist ein endozytotischer Oberflächenrezeptor, der zu der Familie der sialinsäurebindenden immunglobulinähnlichen Lektine (*Sialic-Acid-binding Immunoglobulin-like Lectins*, SIGLEC) gehört (28). Der humanisierte Immunglobulin(Ig)G4 anti-CD22 monoklonale Antikörper (mAK) von Inotuzumab Ozogamicin weist mit einer Dissoziationskonstante (K_D) von 200 pM eine hohe Affinität zum B-Zell-assoziierten CD22-Antigen auf (8). Somit bindet der anti-CD22-mAK von Inotuzumab Ozogamicin effizient an CD22 der entarteten B-Vorläuferzelle (Abbildung 2-2) (40). Im Gegensatz zu lymphozytären B-Vorläuferzellen wird CD22 nicht auf pluripotenten hämatopoetischen Stammzellen exprimiert (37)

Neben diesen spezifischen Oberflächenmarkern weisen viele leukämische Blasten auch genetische Aberrationen auf, welche zytogenetisch oder molekularbiologisch nachgewiesen werden können (20, 38). So führt beispielsweise eine bestimmte Chromosomenaberration, welche als Philadelphia-Chromosom (Ph) bezeichnet wird, bei bis zu 30 % der ALL-Patienten zu einer Expression einer überaktiven Tyrosinkinase (3, 21). Sowohl die spezifische Expression von Oberflächenmarkern als auch die Anwesenheit von bestimmten Aberrationen bei malignen B-Vorläuferzellen können als Zielstrukturen bei der Behandlung der ALL genutzt werden (24, 26, 38).

Wirkungsmechanismus Inotuzumab Ozogamicin

Inotuzumab Ozogamicin (PF-05208773) ist ein innovatives Antikörper-Wirkstoff-Konjugat mit antineoplastischer Wirkung, welches zur Behandlung von Patienten mit r/r ALL der B-Vorläuferzellen eingesetzt wird. Das Antikörper-Wirkstoff-Konjugat besteht aus dem humanisierten mAK G544 der Gruppe G, Untergruppe 4 (IgG4), welcher spezifisch an das humane Oberflächenmolekül CD22 bindet, und einem Derivat des hochpotenten Zytotoxins Calicheamicin. Das Toxin wird von dem Bakterium *Micromonospora echinospora* gebildet und gehört zu der Gruppe der Endiin-Antibiotika. Diese Bakteriotoxine besitzen als molekularstrukturelles Charakteristikum ein großes Ringsystem mit zwei Dreifachbindungen, welche durch eine Doppelbindung voneinander getrennt sind. Die Struktur des Calicheamicins ermöglicht dessen sequenzspezifische Bindung an die schmale Furche von Desoxyribonukleinsäuren (DNS) der Zielzelle, was die Konformation des Bakteriotoxins verändert und durch die Reduktion von intrazellulären Thiolen, wie Glutathion, zur Bildung freier Radikale führt (42). Diese bewirken Doppelstrangbrüche der DNS, wodurch effektiv die Apoptose der Zielzelle induziert wird (42, 43).

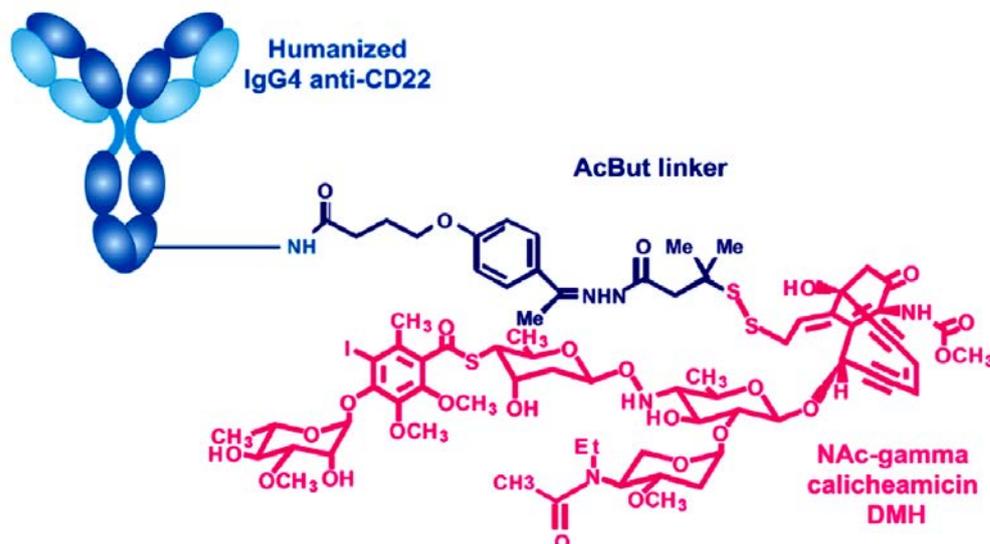


Abbildung 2-1: Schematische Darstellung der Struktur von Inotuzumab Ozogamicin
Quelle (35)

Das Antikörper-Wirkstoff-Konjugat Inotuzumab Ozogamicin wird durch die Kopplung des mAK G544 mit N-Acetyl-gamma-Calicheamicin gebildet. Das Toxin wird an den Antikörper über einen säurelabilen Linker, bestehend aus dem Kondensationsprodukt aus 4-(4'-Acetylphenoxy)-Buttersäure und 3-Methyl-3-Mercapto-butanhydrazid (Dimethylhydrazid, DMH), kovalent gebunden (Abbildung 2-1). Dabei ist der anti-CD22-mAK G544 im Mittel mit sechs N-Acetyl-gamma-Calicheamicin Dimethylhydrazid (NAC- γ -Calicheamicin-DMH)-Molekülen konjugiert (8, 34).

Die durch den Linker hergestellte kovalente Bindung zwischen mAK und Calicheamicin ist unter einem physiologischen pH-Wert, also extrazellulär und intrazellulär im Zellplasma, stabil, sodass Inotuzumab Ozogamicin unter diesen Bedingungen therapeutisch inaktiv ist. Bei einem saurem pH-Wert, wie dies intrazellulär im Lysosom der Fall ist, wird jedoch das NAC- γ -Calicheamicin-DMH durch hydrolytische Spaltung aus dem Antikörper-Wirkstoff-Konjugat freigesetzt und entfaltet seine therapeutische Wirkung direkt in der entarteten B-Vorläuferzelle (42, 43).

Nach Applikation von Inotuzumab Ozogamicin bindet der Antikörper des Antikörper-Wirkstoff-Konjugates an das Oberflächenantigen CD22 des Lymphoblasten, der Rezeptor-Wirkstoff-Komplex wird internalisiert und intrazellulär über die Endosomen zum Lysosom transportiert. Da in den Lysosomen ein stärker saures Milieu (pH-Wert < 5,0) vorherrscht als im Zytoplasma oder extrazellulär, wird das NAC- γ -Calicheamicin-DMH des Antikörper-Wirkstoff-Konjugates durch Hydrolyse abgespalten und intrazellulär freigesetzt (Abbildung 2-2) (42). Das Zytotoxin bindet daraufhin an die DNS der B-Zelle und verursacht DNS-Doppelstrangbrüche (Abbildung 2-2), welche folglich zum Arrest des Zellzyklus führen und die Apoptose der Zielzelle einleiten (25, 40). Durch das gezielte Einschleusen des Calicheamicins in die Tumorzelle ist der zytotoxische Effekt auf die entartete Zielzelle stärker als bei Gabe des unkonjugierten Zytotoxins (34).

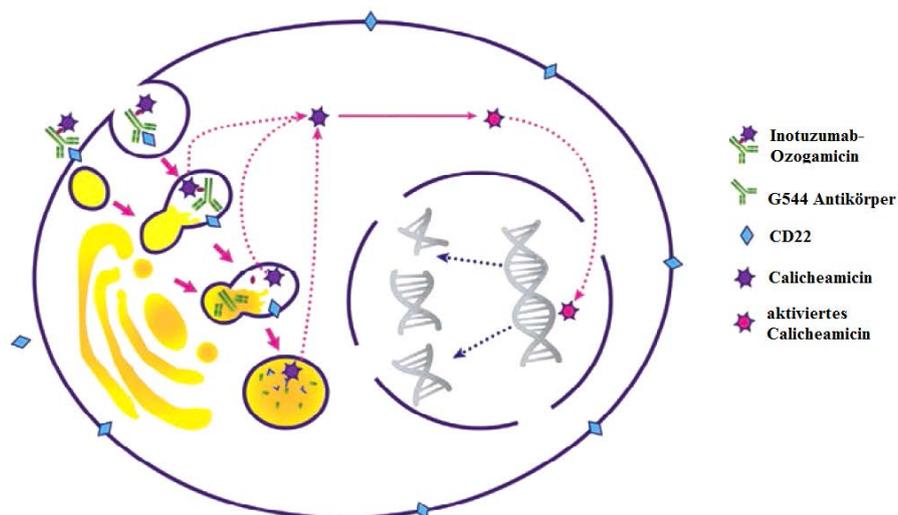


Abbildung 2-2: Wirkungsmechanismus von Inotuzumab Ozogamicin auf CD22-exprimierende B-Vorläuferzelle.

Modifiziert nach Quelle (42)

Durch das Einschleusen des Zytotoxins in die entarteten Lymphoblasten werden die malignen Zellen zerstört, wodurch eine zielgerichtete Therapie der r/r ALL ermöglicht wird. Da die alleinige Stimulation des CD22-Rezeptors mit dem IgG4 mAK den programmierten Zelltod über die komplementvermittelte Zytotoxizität oder die direkte antikörperabhängige Zytotoxizität nur sehr gering induziert (8), beruht der zytotoxische Effekt von Inotuzumab Ozogamicin maßgeblich auf der intrazellulären Wirkung des Calicheamicins, wodurch die Exposition von gesunden Zellen mit dem Zytotoxin verringert wird (41).

Da der zytotoxische Effekt von Inotuzumab Ozogamicin spezifisch auf B-Vorläuferzellen wirkt, ist davon auszugehen, dass negative Therapieeinflüsse auf andere Immunfunktionen der Patienten gering sind. Ferner ist der Anti-Tumor-Effekt von Inotuzumab Ozogamicin unabhängig von der T-Zell-Funktion (24).

Beschreiben Sie, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. Differenzieren Sie dabei zwischen verschiedenen Anwendungsgebieten, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen ist. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Inotuzumab Ozogamicin erhielt am 7. Juni 2013 den Status eines Arzneimittels zur Behandlung eines seltenen Leidens (*Orphan Drug*), EU/3/13/1127 (5), welcher am 12.05.2017 bestätigt wurde (6).

Derzeit ist in Deutschland kein anderes Antikörper-Wirkstoff-Konjugat zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit r/r B-Vorläufer ALL zugelassen. Im genannten Indikationsgebiet ist aktuell keine allgemein anerkannte Standardtherapie benannt (7). Dennoch sind gegenwärtig in Deutschland zur Therapie der r/r ALL, also bei Resistenz oder nach Versagen der Erstlinientherapie, verschiedene Arzneimittel zugelassen. Hierbei handelt es sich u. a. um Zytostatika wie Cytarabin (Hochdosis), Clofarabin und Amsacrin (11, 15, 29). Bei einer bestimmten Subgruppe der r/r ALL, die eine genetische Chromosomenaberration aufweist, werden Tyrosinkinaseinhibitoren (TKI) eingesetzt. Zu diesen gehören Imatinib als Vertreter der ersten Generation der TKI, sowie Dasatinib als Vertreter der zweiten als auch Ponatinib, zugehörig zu der dritten TKI-Generation (4, 23, 30). Des Weiteren ist seit kurzem das bispezifische Antikörperkonstrukt Blinatumomab zur Behandlung der Ph⁺ r/r ALL der B-Vorläuferzellen zugelassen (1). Im Folgenden werden die Wirkmechanismen dieser Arzneimittel anhand der in den zugehörigen Fachinformationen zugrunde gelegten Informationen und Daten dargestellt.

Zytostatika

Cytarabin (ATC-Code: L01BC01) ist ein Zytostatikum aus der Wirkstoffgruppe der Antimetabolite (Pyrimidinnukleosid-Antimetabolit). Dabei handelt es sich bei Cytarabin um ein Isomer des Nukleosids Cytidin, das sich von dem natürlichen DNS-Baustein Cytidin nur durch sterischen Austausch der Hydroxylgruppe am C2'-Atom unterscheidet. Es wird u. a. zur Therapie der refraktären ALL (Hochdosis-Therapie) und bei Rezidiven von anderen akuten Leukämien angewendet.

Die antineoplastische Wirkung von Cytarabin nach intravenöser (i. v.) Verabreichung beruht auf der selektiven Hemmung der DNS-Synthese. Dabei wird das Cytarabin-Molekül aufgrund seiner strukturellen Ähnlichkeit mit Cytidin anstelle dessen phosphoryliert und in die DNS eingebaut, wodurch es kompetitiv die DNS-Polymerasen hemmt und so die DNS-Synthese blockiert wird. Die Wirkung von Cytarabin ist von den Phasen des Zellzyklus der Zelle abhängig, wobei es fast ausschließlich in der S-Phase, der Phase der DNS-Replikation, wirkt.

Da viele Mechanismen, wie die Hemmung des Transportes über die Zellmembran oder erhöhte Aktivitäten inaktivierender Enzyme, zur Resistenz führen, sind anhaltend hohe intrazelluläre Konzentrationen durch die Verabreichung hoher Dosen [bis zu 3 g pro m² Körperoberfläche (KOF)] von Cytarabin für die zytotoxische Wirkung notwendig (15).

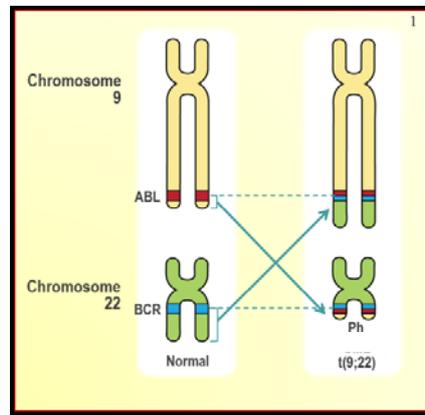
Clofarabin (ATC-Code: L01BB06) ist ein Purinnukleosid-Antimetabolit. Clofarabin ist indiziert zur Behandlung von ALL bei Patienten, die bei der Erstdiagnose ≤ 21 Jahre alt sind, nach mindestens zwei Vorbehandlungen ein Rezidiv erleiden oder refraktär sind oder wenn erwartet wird, dass keine andere Behandlungsoption zu einer dauerhaften Remission der Patienten führt. Die Verabreichung erfolgt i. v. über Dauerinfusionen. Die antineoplastische Wirkung von Clofarabin beruht maßgeblich auf drei Wirkmechanismen. Zum ersten hemmt Clofarabin die DNS-Polymerase, was zum direkten Abbruch der DNS-Synthese führt. Zum zweiten hemmt es die Ribonukleotid-Reduktase, was in einer Depletion des zellulären Desoxynukleotid-Triphosphat-(dNTP-)Pools für die DNS-Synthese resultiert. Zum dritten führt Clofarabin zur Aufhebung der Unversehrtheit der Mitochondrienmembran durch die Freisetzung von Cytochrom C und weiteren proapoptotischen Faktoren, was selbst in nicht proliferierenden lymphozytären B-Vorläuferzellen zum Zelltod führt (11).

Amsacrin (ATC-Code: L01XX01) ist ein Zytostatikum aus der Gruppe der Interkalanzien und wird zur Induktions- und Erhaltungstherapie bei der Behandlung von Erwachsenen mit akuter myeloischer Leukämie (AML) oder bei ALL nach vorherigem Versagen konventioneller Therapien angewendet. Nach i. v. Applikation interkaliert Amsacrin mit der Zell-DNS. Hierdurch wird die DNS-Synthese gehemmt und DNS-Doppelstrangbrüche können auftreten. Obwohl Amsacrin auf Zellen in jeder Zellzyklusphase wirkt, ist die Zytotoxizität von Amsacrin dennoch am potentesten in der S-Phase und in der frühen G₂-Phase der Zellteilung, wodurch hauptsächlich proliferierende Zellen angegriffen werden. Dies unterscheidet Amsacrin von den Antimetaboliten, deren Wirkung phasenspezifisch ist (29).

TKI

Bei vielen der B-ALL-Patienten (bis zu 30 %) liegt eine spezifische Chromosomenaberration vor, bei der es zu einer Translokation von Genabschnitten zwischen den langen Armen der Chromosomen 9 und 22 kommt. Das dabei entstehende, stark verkürzte Chromosom 22 wird als Philadelphia-Chromosom bezeichnet (Abbildung 2-3). Durch diese Chromosomentranslokation bei Philadelphia-Chromosom positiven (Ph⁺) Patienten entsteht das BCR-ABL-Fusions-Gen, bei welchem das Gen der Abelson-Tyrosinkinase (ABL) von Chromosom 9 an die *Breakpoint Cluster Region* (BCR) des Chromosoms 22 verlagert wird.

Das Genprodukt dieses Fusionsgens ist eine Tyrosinkinase mit unkontrollierter, konstitutiver Kinaseaktivität, was zu einer starken Aktivierung verschiedener Signaltransduktionswege und final zur unkontrollierten Proliferation sowie zur Apoptosehemmung der betroffenen Zellen führt (27). Bei erwachsenen Ph⁺ ALL-Patienten ist die Behandlung mit TKI indiziert (4, 23, 30).



ABL: *Abelson murine leukemia viral oncogene homolog 1 Kinase*, BCR: *Breakpoint Cluster Region*, Ph: Philadelphia-Chromosom

Abbildung 2-3: Entstehung des Philadelphia-Chromosoms.
Modifiziert nach Quelle (16)

Imatinib (ATC-Code: L01XE01) ist als TKI der ersten Generation u. a. zur Behandlung von Erwachsenen mit neu diagnostizierter Ph⁺ ALL in Kombination mit einer Chemotherapie und bei Erwachsenen mit r/r Ph⁺ ALL als Monotherapie indiziert. Imatinib wird ein- bis zweimal täglich oral appliziert. Nach Aufnahme hemmt Imatinib die Tyrosinkinase-Aktivität des BCR-ABL-Genproduktes durch kompetitive Verdrängung des Wirkstoffes an der Adenosintriphosphat(ATP)-Bindestelle der Kinase und führt somit zum Zelltod der malignen Zelle. Aufgrund der spezifischen Molekülstruktur kann Imatinib nicht an speziellen Mutationsformen der BCR-ABL-Proteinkinase binden (30).

Dasatinib (ATC-Code: L01XE06) gehört der zweiten TKI-Generation an und wird neben der Behandlung der chronischen myeloischen Leukämie zur Therapie der r/r Ph⁺ ALL eingesetzt. Die orale Einnahme erfolgt einmal täglich. Dasatinib hemmt sowohl die Aktivität der BCR-ABL-Kinase, als auch die Aktivität anderer onkogener Kinasen und führt somit zum Zelltod der malignen Zelle. Ähnlich wie Imatinib bindet auch Dasatinib an die ATP-Bindungsstelle der BCR-ABL-Kinase, wenngleich mit einer deutlich höheren Affinität (mehr als 325-fach) als Imatinib.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Ponatinib (ATC-Code: L01XE24) ist ein Vertreter der TKI der dritten Generation und indiziert bei der Behandlung erwachsener Patienten mit Ph⁺ ALL, die behandlungsresistent gegenüber Dasatinib sind, die Dasatinib nicht vertragen und bei denen eine anschließende Behandlung mit Imatinib klinisch nicht geeignet ist, oder bei denen eine T315I-Mutation vorliegt (23). Ponatinib ist ein oraler BCR-ABL-Proteinkinase pan-Inhibitor, welcher sowohl an die ATP-Bindungsstelle der Kinase als auch an verschiedenen Mutationsformen dieser bindet, somit deren Aktivität hemmt und folglich zum Zelltod der malignen Zelle führt.

Immunologisch wirksame Arzneistoffe

Blinatumomab (ATC-Code: L01XC19) ist bei erwachsenen Patienten mit Ph⁻ r/r ALL der B-Vorläufer-Zellen indiziert. Blinatumomab ist ein Antikörperkonstrukt, welches sowohl spezifisch an das Oberflächenmolekül CD19 von B-Zellen, als auch an das T-Zell-Rezeptor-assoziierte Antigen CD3 von T-Zellen bindet. Durch die bispezifische Bindungseigenschaft des Antikörperkonstruktes gelangt die T-Zelle gezielt in direkte Nachbarschaft zu den CD19-exprimierenden B-Vorläuferzellen. Dabei entsteht vorübergehend eine zytolytische Synapse zwischen der T-Zelle und der CD19-positiven B-Vorläuferzelle, sodass es zur Freisetzung proteolytischer Enzyme kommt. Dies hat die antikörperabhängige Induktion der Apoptose und somit die Eliminierung der entarteten B-Zelle zur Folge (1).

Tabelle 2-3: Übersicht der Wirkmechanismen der in Deutschland zugelassenen Arzneimittel bei r/r ALL

Substanz	ATC-Code	Wirkmechanismus
Cytarabin (15)	L01BC01	<u>Antimetabolit</u> : Einbau in die DNS und somit Hemmung der DNS-Synthese, wirksam fast ausschließlich in der S-Phase des Zellzyklus
Clofarabin (11)	L01BB06	<u>Antimetabolit</u> : Einbau in die DNS und somit Hemmung der DNS-Synthese, Depletion des dNTP-Pools, Freisetzung von proapoptotischen Faktoren
Amsacrin (29)	L01XX01	<u>Interkalans</u> : interkaliert mit der DNS, führt zu DNS-Strangbrüchen und blockiert die DNS-Replikation. Die Wirkung entfaltet sich zu allen Zeiten des Zellzyklus, ist jedoch besonders potent während der S- und frühen G ₂ -Phase
Imatinib (30)	L01XE01	<u>TKI der 1. Generation</u> : Bindung an die ATP-Bindungsstelle des Proteins; Inhibitor weiterer Rezeptorkinasen
Dasatinib (4)	L01XE06	<u>TKI der 2. Generation</u> : Bindung an die ATP-Bindungsstelle des Proteins, Bindung an verschiedene klinisch relevante mutierte Kinaseformen; Inhibitor der SRC-Kinasen
Ponatinib (23)	L01XE24	<u>TKI der 3. Generation</u> : BCR-ABL-Inhibitor; Bindung an die ATP-Bindungsstelle der nativen und vieler mutierter Rezeptorkinasen
Blinatumomab (1)	L01XC19	<u>Bispezifisches Antikörperkonstrukt</u> : antikörperabhängige Induktion der Apoptose von CD19-exprimierenden B-Vorläuferzellen
Inotuzumab Ozogamicin (36)	L01XC26	<u>Antikörper-Wirkstoff-Konjugat</u> : antikörperabhängige Bindung von Inotuzumab Ozogamicin an CD22-exprimierende B-Vorläuferzellen, Internalisierung des Konjugates und somit Induktion der Apoptose
ATP: Adenosintriphosphat; BCR-ABL: Break Point Cluster Region-Abelson Tyrosinkinase; CD: Cluster of Differentiation; DNS: Desoxyribonukleinsäure, dNTP: Desoxynukleosidtriphosphat; TKI: Tyrosinkinase Inhibitor		

Vergleich des Wirkmechanismus von Inotuzumab Ozogamicin mit anderen Arzneistoffen, die derzeit bei r/r ALL in Deutschland zugelassen sind*Inotuzumab Ozogamicin wirkt spezifisch auf maligne B-Vorläuferzellen*

Intensive Polychemotherapie-Regime als *Salvage*-Therapien, die bei der Behandlung der r/r ALL eingesetzt werden müssen, haben ein breites Wirkungsspektrum und töten unselektiv viele auch nicht maligne Zellarten ab. Deshalb können bei der Therapie mit Zytostatika schwerwiegende systemische Nebenwirkungen wie Hämato-, Hepato-, Nephro- und Neurotoxizitäten auftreten, wobei gerade Hämatotoxizitäten regelhaft hochgradig und länger andauernd auftreten (13, 19, 22). Weiterhin ist problematisch, dass viele ALL-Patienten, die nicht auf die Erstlinientherapie mit klassischen Chemotherapeutika ansprechen oder ein Rezidiv der Erkrankung erleiden, auch gegenüber weiteren Behandlungen mit Chemotherapien resistent sind und diese Behandlungen somit nicht effektiv wirken können (14).

Zudem erhöhen konventionelle Chemotherapeutika durch die Hemmung zellulärer Reparationsvorgänge, wie z. B. des Immunsystems, das Risiko an Infektionen zu erkranken (13, 19). Im Gegensatz zu konventionellen Chemotherapeutika wirkt Inotuzumab Ozogamicin durch die Antikörperkomponente G544 gezielt auf CD22-exprimierende B-Zellen (31, 42). Da CD22 nicht auf hämatopoetischen Stammzellen im Knochenmark exprimiert wird, werden diese durch das gerichtet wirkende Antikörper-Wirkstoff-Konjugat im Gegensatz zu Zytostatika nicht angegriffen, wodurch der Immun- und Gesundheitsstatus des Patienten geringer ausgeprägt geschädigt wird. Durch den Erhalt gesunder hämatopoetischer Stammzellen im Knochenmark besteht die Möglichkeit, dass sich das Immunsystem nach der Behandlung mit Inotuzumab Ozogamicin schneller wieder erholen kann. Somit stellt die gezielte Wirkungsweise von Inotuzumab Ozogamicin auf CD22-exprimierenden B-Vorläuferzellen einen therapeutischen Vorteil im Vergleich zu unkonjugierten Zytostatika (z. B. Antimetabolite, Interkalanzien) dar. Dies trifft sowohl für die Wirksamkeit, als auch für die mögliche Reduktion systemischer Toxizität zu. Zudem ist Inotuzumab Ozogamicin, im Vergleich zu anderen Chemotherapeutika, unabhängig von der Zellzyklusphase des entarteten Lymphoblasten wirksam.

Die Wirkung von Inotuzumab Ozogamicin ist unabhängig vom Ph-Status

TKI, wie Imatinib, Dasatinib und Ponatinib, sind nur für die Therapie von Patienten mit Ph⁺ r/r ALL indiziert, da der Wirkmechanismus dieser Substanzklasse auf dem Vorhandensein der Tyrosinkinase BCR-ABL beruht. Die dabei häufig auftretenden Punktmutationen in der Kinase-Domäne von BCR-ABL können bei in der Indikation zugelassener TKI (Imatinib, Dasatinib, Ponatinib) zu schwerwiegenden Therapieresistenzen führen. Insgesamt sind mehr als 100 solcher zu Resistenzen führender Mutationen bekannt (39).

Neben der an sich häufig insuffizienten Wirksamkeit der TKI-Monotherapie bei Ph⁺ r/r ALL ist durch genannte Mutationen die Wirksamkeit der TKI bei r/r ALL-Patienten zusätzlich limitiert.

Im Unterschied zu den TKI ist die therapeutische Wirkung von Inotuzumab Ozogamicin bei r/r ALL-Patienten nicht vom Vorhandensein des Philadelphia-Chromosoms abhängig, sodass die Therapie mit Inotuzumab Ozogamicin unabhängig vom Ph-Status eingesetzt werden kann.

Die zielgerichtete Wirksamkeit von Inotuzumab Ozogamicin beruht auf der Kopplung mit einem potenten Zytostatikum

Die derzeit einzig verfügbaren antikörperbasierten Wirkstoffe zur Behandlung der r/r ALL, welche eine hohe Wirkungsspezifität im Vergleich zu konventionellen Chemotherapie-Regimen ausweisen, sind Inotuzumab Ozogamicin und Blinatumomab (1). Bei Blinatumomab handelt es sich, im Unterschied zu Inotuzumab Ozogamicin, nicht um ein Antikörper-Wirkstoff-Konjugat, sondern um ein bispezifisches Antikörperkonstrukt ohne Zytostatikum, bei dem die antigenerkennenden variablen Domänen zweier monoklonaler Antikörper (ein anti-CD3 mAK, ein anti-CD19 mAK) in einer Polypeptidkette miteinander kombiniert sind. Damit beruht die therapeutische Wirkung von Blinatumomab ausschließlich auf der antikörperabhängigen Induktion der Apoptose, welche über eine T-Zellaktivierung in unmittelbarer Nähe zu der CD19 positiven Zielzelle durch die Bindung des bispezifischen Antikörper an beide Zellen vermittelt wird.

Die therapeutische Wirkung von Blinatumomab ist somit ausschließlich von der räumlichen Nähe zwischen T-Zelle und malignem B-Lymphoblasten sowie der zytotoxischen Aktivität der T-Zelle außerhalb der malignen Zelle abhängig (18).

Anders als bei Blinatumomab erfolgt die antineoplastische Wirkung von Inotuzumab Ozogamicin unabhängig von der T-Zell Aktivierung und intrazellulär, nach gezieltem Einschleusen eines potenten Zytostatikums in den malignen Lymphoblasten. Da das potente Zytotoxin erst in der Zelle aus dem Antikörper-Wirkstoff-Konjugat freigesetzt wird, wird sichergestellt, dass es nur lokal in der B-Vorläuferzelle wirkt. Inotuzumab Ozogamicin ist im Gegensatz zu Blinatumomab, welches ausschließlich bei Ph⁻ Patienten mit r/r ALL indiziert ist, unabhängig vom Ph-Status der betroffenen Patienten therapeutisch einsetzbar. Damit ist Inotuzumab Ozogamicin der einzige an ein Zytotoxin 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.

Fazit

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 (4, 23, 30) sowie vom bispezifischen Antikörperkonstrukt Blinatumomab (17). Derzeit existiert in Deutschland kein allgemein gültiger Behandlungsstandard für die Therapie der ALL. Gemäß aktueller Behandlungsprotokolle der deutschen GMALL-Studiengruppe (*German Multicenter Study Group for Adult ALL*) wird in der Erstlinie die Therapie mit verschiedenen antileukämisch wirkenden Chemotherapien empfohlen (7, 12). Dennoch sprechen viele Patienten auf die Erstlinientherapie nur unzureichend an und/oder erleiden ein Rezidiv der Erkrankung (9, 10, 14).

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Kritisch dabei ist, dass die Mehrzahl der ALL-Patienten, die bereits während oder kurz nach intensiver Chemotherapie ein Rezidiv der Erkrankung erlitten hat, häufig ebenfalls resistent gegenüber anderen Chemotherapien ist (14). Diese Patienten sind auf zielgerichtete Behandlungsoptionen wie antikörperbasierte Therapien zum (erneuten) Erreichen einer kompletten Remission angewiesen (14).

Durch die Kombination der immunologischen Selektivität des humanisierten Antikörpers G544 mit der potenten zytostatischen Aktivität des Calicheamicins ist es in Anbetracht der Schwere der Erkrankung mit Inotuzumab Ozogamicin möglich, eine hohe Wirksamkeit und -effektivität bei vertretbarer systemischer Toxizität, im Vergleich zu konventionellen Chemotherapie-Regimen, zu erreichen.

Das Antikörper-Wirkstoff-Konjugat Inotuzumab Ozogamicin kann mit seinem Wirkmechanismus dazu beitragen, dass Patienten mit r/r B-Vorläufer ALL durch Erreichen einer kompletten Remission eine hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSZT) und damit ein verbessertes Langzeitüberleben ermöglicht werden kann (32, 33).

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. 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, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

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

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Fachinformation BESPONSA[®] der Firma Pfizer Limited mit dem Stand Juni 2017 (36).

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-5 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 Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.

Tabelle 2-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-5 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Nicht zutreffend.

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Für Abschnitt 2.1:

Die Informationsbeschaffung für diesen Abschnitt wurde sowohl durch eine unsystematische Literaturrecherche und Freihandsuche, als auch durch die der EMA-Zulassung am 29. Juni 2017 zugrunde liegenden Dokumente von Pfizer Limited erreicht. Der Wirkmechanismus von Inotuzumab Ozogamicin wurde mittels öffentlich verfügbarer Publikationen (Primär- und Sekundärliteratur) (Stand: 10.04.2017) sowie anhand der vorliegenden deutschen und amerikanischen Fachinformation (Stand: Juni 2017) dargestellt.

Für Abschnitt 2.2:

Die Anwendungsgebiete von Inotuzumab Ozogamicin in Deutschland wurden der deutschen Fachinformation für Inotuzumab Ozogamicin (BESPONSA[®]) entnommen (Stand: Juni 2017).

2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Amgen Europe B.V. Fachinformation BLINCYTO® 38,5 Mikrogramm Pulver für ein Konzentrat und Lösung zur Herstellung einer Infusionslösung. Oktober 2016.
2. Blüml S, McKeever K, Ettinger R, Smolen J, Herbst R. B-cell targeted therapeutics in clinical development. *Arthritis Res Ther.* 2013;15 Suppl 1:S4.
3. Brissot E, Labopin M, Beckers MM, Socie G, Rambaldi A, Volin L, et al. Tyrosine kinase inhibitors improve long-term outcome of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for adult patients with Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica.* 2015;100(3):392-9.
4. BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG. Fachinformation SPRYCEL® 20mg/50mg/80mg/100mg/140mg Filmtabletten. Juli 2016.
5. Committee for Orphan Medicinal Products (COMP). Public summary of opinion on orphan designation for inotuzumab ozogamicin for the treatment of B-cell acute lymphoblastic leukaemia (EU/3/13/1127). 2013.
6. Committee for Orphan Medicinal Products (COMP). EMA/COMP position on review of criteria for orphan designation of an orphan medicinal product submitted for marketing authorisation application - BESPONSA (inotuzumab ozogamicin): Treatment of B-cell acute lymphoblastic leukaemia EU/3/13/1127 (EMA/OD/194/12). 2017.
7. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO). Akute Lymphatische Leukämie Leitlinie: Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. Stand: Februar 2012 [Access Date 13.04.2016]. Available from: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/akute-lymphatische-leukaemie-all/@@view/html/index.html>.
8. DiJoseph JF, Armellino DC, Boghaert ER, Khandke K, Dougher MM, Sridharan L, et al. Antibody-targeted chemotherapy with CMC-544: a CD22-targeted immunoconjugate of calicheamicin for the treatment of B-lymphoid malignancies. *Blood.* 2004;103(5):1807-14.
9. Fielding AK, Richards SM, Chopra R. Outcome of 609 adults after relapse of acute lymphoblastic leukemia (ALL); an MRCUKALL12/ECOG 2993 study. *Blood.* 2007;109:944-50.
10. Forman S, Rowe J. The myth of the second remission of acute leukemia in the adult. *Blood.* 2013:1077-82.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

11. Genzyme Europe B.V. Fachinformation Evoltra® 1mg/ml. September 2016.
12. German Multicenter Study Group for Adult Acute Lymphoblastic Leukemia (GMALL). Akute lymphatische Leukämie (ALL). Kompetenznetz Leukämie. 2015 [Access Date 31.05.2016]. Available from: http://www.kompetenznetz-leukaemie.de/content/patienten/leukaemien/all/index_ger.html.
13. Gökbuget N, Hoelzer D. Treatment of adult acute lymphoblastic leukemia. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2006:133-41.
14. Gökbuget N, Stanze D, Beck J, Diedrich H, Horst HA, Huttmann A, et al. Outcome of relapsed adult lymphoblastic leukemia depends on response to salvage chemotherapy, prognostic factors, and performance of stem cell transplantation. Blood. 2012;120:2032-41.
15. Hexal AG. Fachinformation Alexan® 50mg/ml - Infusionslösung. Oktober 2013.
16. Hoffbrand AV, Pettitt JE, Moss PAH, Hoelzer D. Grundkurs Hämatologie: Chronische Leukämien und myelodysplastische Syndrome. 2. Auflage: Wiley-Blackwell; 2003. p. 179-89.
17. Hoffman LM, Gore L. Blinatumomab, a Bi-Specific Anti-CD19/CD3 BiTE((R)) Antibody for the Treatment of Acute Lymphoblastic Leukemia: Perspectives and Current Pediatric Applications. Front Oncol. 2014;4:63.
18. Hoffmann P, Hofmeister R, Brischwein K, Brandl C, Crommer S, Bargou R, et al. Serial killing of tumor cells by cytotoxic T cells redirected with a CD19-/CD3-bispecific single-chain antibody construct. Int J Cancer. 2005;115(1):98-104.
19. Hummel HD, Topp MS, Chang ET, Chia VM, Kelsh MA, Doeland ML, et al. Adverse Events in Adults with Relapsed or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL): A Literature Review of Recent Clinical Trials. Journal of Leukemia. 2016;4(1).
20. Hunger SP, Mullighan CG. Redefining ALL classification: toward detecting high-risk ALL and implementing precision medicine. Blood. 2015;125(26):3977-87.
21. Iacobucci I, Papayannidis C, Lonetti A, Ferrari A, Baccarani M, Martinelli G. Cytogenetic and molecular predictors of outcome in acute lymphocytic leukemia: recent developments. Curr Hematol Malig Rep. 2012;7(2):133-43.
22. Ifrah N, Witz F, Jouet JP, Francois S, Lamy T, Linassier C, et al. Intensive short term therapy with granulocyte-macrophage-colony stimulating factor support, similar to therapy for acute myeloblastic leukemia, does not improve overall results for adults with acute lymphoblastic leukemia. GOELAMS Group. Cancer. 1999;86(8):1496-505.
23. Incyte Biosciences UK Ltd. Fachinformation Iclusig® 45mg Filmtabletten. November 2016.
24. Jabbour E, O'Brien S, Ravandi F, Kantarjian H. Monoclonal antibodies in acute lymphoblastic leukemia. Blood. 2015;125(26):4010-6.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

25. Kantarjian H, Thomas D, Jorgensen J, Jabbour E, Kebriaei P, Rytting M, et al. Inotuzumab ozogamicin, an anti-CD22-calecheamicin conjugate, for refractory and relapsed acute lymphocytic leukaemia: a phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2012;13(4):403-11.
26. Kantarjian H, Thomas D, Wayne AS, O'Brien S. Monoclonal antibody-based therapies: a new dawn in the treatment of acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol.* 2012;30(31):3876-83.
27. Mian AA, Metodieva A, Badura S, Khateb M, Ruimi N, Najajreh Y, et al. Allosteric inhibition enhances the efficacy of ABL kinase inhibitors to target unmutated BCR-ABL and BCR-ABL-T315I. *BMC Cancer.* 2012;12:411.
28. Nitschke L. CD22 and Siglec-G: B-cell inhibitory receptors with distinct functions. *Immunol Rev.* 2009;230(1):128-43.
29. NordMedica AS. Fachinformation Amsidyl®. 2002.
30. Novartis Europharm Limited. Fachinformation Glivec® 100mg/400mg Filmtabletten. November 2016.
31. Ohanian M, Kantarjian H, Guy D, Thomas D, Jabbour E, O'Brien S. Inotuzumab ozogamicin in B-cell acute lymphoblastic leukemias and non-Hodgkin's lymphomas. *Expert Opin Biol Ther.* 2015;15(4):601-11.
32. Pfizer Inc. Clinical Study Report (CSR) B1931022: An Open-Label, Randomized Phase 3 Study of Inotuzumab Ozogamicin Compared to a Defined Investigator's Choice in Adult Patients with Relapsed or Refractory CD22-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL). *Data Cut Off:* 02.10.2014. 2016.
33. Pfizer Inc. Supplemental Clinical Study Report (sCSR) B1931022: An Open-Label, Randomized Phase 3 Study of Inotuzumab Ozogamicin Compared to a Defined Investigator's Choice in Adult Patients with Relapsed or Refractory CD22-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL). *Data Cut Off:* 08.03.2016. 2016.
34. Pfizer Ltd. Clinical Technical Document 2.5: Clinical Overview of Inotuzumab Ozogamicin for the Treatment of Relapsed or Refractory B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL). 2016.
35. Pfizer Ltd. Global Value Dossier Inotuzumab Ozogamicin (BESPONSА®). 2016.
36. Pfizer Ltd. Fachinformation Besponsa® 1mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Juni 2017.
37. Piccaluga PP, Arpinati M, Candoni A, Laterza C, Paolini S, Gazzola A, et al. Surface antigens analysis reveals significant expression of candidate targets for immunotherapy in adult acute lymphoid leukemia. *Leuk Lymphoma.* 2011;52(2):325-7.
38. Pui CH, Robison LL, Look AT. Acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet.* 2008;371(9617):1030-43.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

39. Quintas-Cardama A, Kantarjian HM, Cortes JE. Mechanisms of primary and secondary resistance to imatinib in chronic myeloid leukemia. *Cancer Control*. 2009;16(2):122-31.
40. Ricart AD. Antibody-drug conjugates of calicheamicin derivative: gemtuzumab ozogamicin and inotuzumab ozogamicin. *Clin Cancer Res*. 2011;17(20):6417-27.
41. Sapra P., DiJoseph J., Gerber H.P. Calicheamicin Antibody-Drug Conjugates and Beyond. *Drug Delivery in Oncology: From Basic Research to Cancer Therapy*, editor: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA; 2012.
42. Shor B, Gerber HP, Sapra P. Preclinical and clinical development of inotuzumab-ozogamicin in hematological malignancies. *Mol Immunol*. 2014;67(2 Pt A):107-16.
43. Yilmaz M, Richard S, Jabbour E. The clinical potential of inotuzumab ozogamicin in relapsed and refractory acute lymphocytic leukemia. *Ther Adv Hematol*. 2015;6(5):253-61.