

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Inotuzumab Ozogamicin (BESPONSA[®])

Pfizer Pharma GmbH als örtlicher Vertreter des
Zulassungsinhabers Pfizer Limited

Modul 3A

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	5
Abkürzungsverzeichnis	6
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	10
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	11
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	11
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	12
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	13
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	14
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	14
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	36
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	43
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	53
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	55
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	55
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	56
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	66
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	66
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	70
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	75
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	79
Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	89
3.3.5 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	97
3.3.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	101
3.3.7 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	103
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	104
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation.....	104
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	114
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	114
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	115
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	118
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	118
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	118

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Haupt- und Subgruppen der ALL	17
Tabelle 3-2: Übersicht klinischer Symptome der ALL und deren Ursachen.....	19
Tabelle 3-3: Klassifikation der ALL und lymphatischer Lymphome nach den Kriterien der WHO	21
Tabelle 3-4: Klassifikation der ALL nach der GMALL-Studiengruppe.....	21
Tabelle 3-5: Zusammenfassung der Ansprechkriterien während der Therapie bei adulten ALL-Patienten	24
Tabelle 3-6: Übersicht der Wirksamkeit der bisher bei r/r ALL eingesetzten Chemotherapie-Regime.....	33
Tabelle 3-7: Inzidenz der ALL (ICD-10 Kode: C91.0) im Bezugsjahr 2013	45
Tabelle 3-8: Remissionsraten bei der Erstlinientherapie der ALL in verschiedenen europäischen Ländern	49
Tabelle 3-9: Rezidivraten nach vorausgegangener Remission bei Patienten mit ALL.....	49
Tabelle 3-10: Anzahl an Patienten mit refraktärer B-Vorläufer ALL (2013)	50
Tabelle 3-11: Anzahl an Patienten mit rezidivierter B-Vorläufer ALL (2013)	50
Tabelle 3-12: Anzahl an Patienten mit r/r B-Vorläufer ALL (2013)	51
Tabelle 3-13: Entwicklung der ALL-Neuerkrankungen in den Jahren 2009 ^a bis 2022.....	52
Tabelle 3-14: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	53
Tabelle 3-15: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	55
Tabelle 3-16: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	67
Tabelle 3-17: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	69
Tabelle 3-18: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	70
Tabelle 3-19: Übersicht Verbrauch DFL Inotuzumab Ozogamicin pro Zyklus pro Patient....	75
Tabelle 3-20: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	76
Tabelle 3-21: Angewandte Rabatte bei der Berechnung der GKV-Kosten von Inotuzumab Ozogamicin (BESPONSA [®])	76
Tabelle 3-22: Übersicht der relativen Patientenverteilung innerhalb der Behandlungsszenarien des Inotuzumab Ozogamicin-Arms der INO-VATE ALL-Studie pro Zyklus	78
Tabelle 3-23: Übersicht der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) je Therapiezyklus.....	80

Tabelle 3-24: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	80
Tabelle 3-25: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen - Kosten pro Einheit.....	82
Tabelle 3-26: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen - Kosten pro Einheit und Behandlungszyklus.....	83
Tabelle 3-27: Kosten der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient und für die GKV-Zielpopulation - Alle Patienten befinden sich in <i>Behandlungssituation 1</i> (mit bevorstehender HSZT)	84
Tabelle 3-28: Kosten der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient und für die GKV-Zielpopulation - Alle Patienten befinden sich in <i>Behandlungssituation 2</i> (ohne bevorstehende HSZT)	85
Tabelle 3-29: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen - Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt) - Alle Patienten befinden sich in <i>Behandlungssituation 1</i> (mit bevorstehender HSZT)	86
Tabelle 3-30: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen - Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt) - Alle Patienten befinden sich in <i>Behandlungssituation 2</i> (ohne bevorstehende HSZT)	88
Tabelle 3-31: Arzneimittelkosten pro Patient und für die GKV-Zielpopulation pro Zyklus - Alle Patienten befinden sich in <i>Behandlungssituation 1</i> (mit bevorstehender HSZT).....	90
Tabelle 3-32: Arzneimittelkosten pro Patient und für die GKV-Zielpopulation pro Zyklus - Alle Patienten befinden sich in <i>Behandlungssituation 2</i> (ohne bevorstehende HSZT).....	91
Tabelle 3-33: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt) - Alle Patienten befinden sich in <i>Behandlungssituation 1</i> (mit bevorstehender HSZT)	93
Tabelle 3-34: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt) - Alle Patienten befinden sich in <i>Behandlungssituation 2</i> (ohne bevorstehende HSZT).....	95
Tabelle 3-35: Jahrestherapiekosten für die GKV - Alle Patienten befinden sich in <i>Behandlungssituation 1</i> (mit bevorstehender HSZT), bezogen auf die voraussichtlichen Marktanteile von Inotuzumab Ozogamicin nach Zulassung.....	100
Tabelle 3-36: Jahrestherapiekosten für die GKV - Alle Patienten befinden sich in <i>Behandlungssituation 2</i> (ohne bevorstehende HSZT), bezogen auf die voraussichtlichen Marktanteile von Inotuzumab Ozogamicin nach Zulassung.....	101
Tabelle 3-37: Dosisanpassungen bei Hämatotoxizität zu Beginn eines jeden Behandlungszyklus (Tag 1).....	106
Tabelle 3-38: Dosisanpassungen bei nicht-hämatologischer Toxizität zu einem beliebigem Zeitpunkt während der Behandlung	106
Tabelle 3-39: Dosisanpassung in Abhängigkeit von der Dauer der Therapieunterbrechungen aufgrund von Toxizität.....	107

Tabelle 3-40: *Risk-Management-Plan* 115

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Schematische Darstellung der Hämatopoese.....	15
Abbildung 3-2: Schematische Darstellung der Hämatopoese bei Patienten mit ALL.....	19
Abbildung 3-3: Schematische Darstellung der Untersuchungsschritte zur Diagnose ALL.....	23
Abbildung 3-4: 5-Jahres-Gesamtüberlebensraten adulter ALL-Patienten in Abhängigkeit vom Alter.....	26
Abbildung 3-5: 5-Jahres-Gesamtüberlebensraten adulter ALL-Patienten in Abhängigkeit vom Immunphänotyp	27
Abbildung 3-6: 5-Jahres-Gesamtüberlebensraten adulter ALL-Patienten in Abhängigkeit vom Ph-Status	28
Abbildung 3-7: Darstellung der Therapieabschnitte während der ALL-Erstlinientherapie.....	31
Abbildung 3-8: Gesamtüberleben von Ph- Patienten mit r/r ALL mit und ohne alloHSZT	38
Abbildung 3-9: Flussdiagramm zur Herleitung der r/r B-Vorläufer ALL-Patienten	46
Abbildung 3-10: Vergleich der Altersverteilung der gesamtdeutschen Bevölkerung mit der altersbezogenen Verteilung der ALL-Fälle gemäß ZfKD	47
Abbildung 3-11: Flussdiagramm zur Herleitung der Anzahl der erwachsenen ALL-Patienten (2013)	48
Abbildung 3-12: ALL-Neuerkrankungen der Jahre 2000 bis 2013 gemäß ZfKD	52
Abbildung 3-13: Flussdiagramm zur Herleitung der GKV Zielpopulation (Ergebnisse).....	54

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ABL	Abelson-Tyrosinkinase (<i>Abelson murine leukemia viral oncogene homolog 1</i>)
Abs.	Absatz
ALL	Akute lymphatische Leukämie
Allo	Allogen
ALT	Alanin-Aminotransferase
AST	Aspartat-Aminotransferase
AML	Akute myeloische Leukämie
ANZ	Absolute Neutrophilenzahl
Ara-C	Cytarabin
BCR	<i>Breakpoint Cluster Region</i>
BCR-ABL	Philadelphia-Chromosom
bzw.	Beziehungsweise
CD	<i>Cluster of Differentiation</i>
CHMP	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>
CHOP-Bleo	Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison mit Bleomycin
Cm	Zentimeter
c-MYC	<i>v-myc Avian Myelocytomatosis Viral Oncogene Homolog</i>
COMP	Komitee für <i>Orphan Drug</i> Arzneimittel (<i>Committee for Orphan Medical Products</i>)
CR	Komplette Remission (<i>Complete Remission</i>)
CRi	Komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Regeneration (<i>Complete Remission with Incomplete Hematological Response</i>)
CVAD	VAD plus Cyclophosphamid
CyIgM	<i>Cy Immunoglobulin μ Heavy Chain</i>
CYP	Cytochrom P450
DDD	<i>Defined Daily Dose</i>
Destatis	Deutsches Statistisches Bundesamt
DFL	Durchstechflasche(n)
d. h.	Das heißt

Abkürzung	Bedeutung
DNR	Daunorubicin
DOP	DNR plus VP
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EG	Europäische Gemeinschaft
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
EU	Europäische Union
FAB	<i>French-American-British</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
ff.	Folgende
FISH	Fluoreszenz- <i>in-situ</i> -Hybridisierung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
G-CSF	<i>Granulocyte-Colony Stimulating Factor</i>
ggf.	Gegebenenfalls
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GIMEMA	Italienische ALL-Studiengruppe (<i>Gruppo Italiano Malatti Ematologiche dell'Adulto</i>)
GMALL	Deutsche ALL-Studiengruppe (<i>German Multicenter study group for adult ALL</i>)
GRAAL	Französische/schweizerische ALL-Studiengruppe (<i>Group for Research on Adult Acute Lymphocytic Leukemia</i>)
Halbs.	Halbsatz
HD-araC	Hochdosis Cytarabin
HIDAC	Hochdosis Cytarabin (<i>High Dose Ara-C</i>)
HLA	<i>Human Leukocyte Antigen</i>
HLA-DR	<i>Human Leukocyte Antigen - Antigen D Related</i>
HCVAD	Hyperfraktioniertes CVAD
HSZT	Hämatopoetische Stammzelltransplantation
ICD-10	<i>International Classification of Disease Version 10</i>
IDA	Idarubicin
IU	<i>International Unit</i>
i. v.	Intravenös
k. A.	Keine Angaben

Abkürzung	Bedeutung
KI	Konfidenzintervall
KOF	Körperoberfläche
LALA	Französische ALL-Studiengruppe (<i>Leucémie Aiguës Lymphoblastique del'Adulte</i>)
m ²	Quadratmeter
Max	Maximum/Maximal
mg	Milligramm
Min	Minimum
Mio.	Million
mm ³	Kubikmillimeter
MOPP	Mechlorethamin, Vincristin, Procarbazin und Prednison
MPO	Myeloperoxidase
MRD	Minimale Resterkrankung (<i>Minimal Residual Disease</i>)
MTX	Methotrexat
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
OS	Gesamtüberleben (<i>Overall Survival</i>)
PETHEMA	Italienische ALL-Studiengruppe (<i>Programa para el Estudio de la Terapeutica en Hemopatía Maligna</i>)
Ph	Philadelphia-Chromosom
Ph ⁻	Philadelphia-Chromosom negativ
Ph ⁺	Philadelphia-Chromosom positiv
PZN	Pharmazentralnummer
RKI	Robert-Koch Institut
RMP	Risikomanagement-Plan
r/r	Rezidiert oder refraktär
r/r B-Vorläufer ALL	Kurzform für das Anwendungsgebiet von Inotuzumab Ozogamicin: Inotuzumab Ozogamicin (BESPONS [®]) 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.
RT-PCR	<i>Real Time-Polymerase Chain Reaction</i>

Abkürzung	Bedeutung
SGB	Sozialgesetzbuch
SIgM	<i>Surface Immunoglobulin</i>
TdT	<i>Terminal Desoxynucleotidyl Transferase</i>
TKI	Tyrosinkinaseinhibitor(en)
TLS	Tumorlyse Syndrom
u. a.	Unter anderem
UGT	Uridindiphosphat Glucuronosyltransferase
ULN	Oberer Grenzwert (<i>Upper Limit of Normal</i>)
u. U.	Unter Umständen
VAD	Vincristin, Daunorubicin und Dexamethason
VOD/SOS	Venöse okklusive Leberkrankheit/Sinusoidales Obstruktionssyndrom (<i>Veno-Occlusive Disease/Sinusoidal Obstruction Syndrome</i>)
VP	Vincristin und Prednison
WBC	Leukozytenzahl (<i>White Blood Cell Count</i>)
WHO	Weltgesundheitsorganisation (<i>World Health Organisation</i>)
z. B.	Zum Beispiel
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten
ZNS	Zentrales Nervensystem
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.
5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss auch geeignet sein für Bewertungen von Arzneimitteln auf Veranlassung des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 35a Absatz 6 SGB V, die vor dem 1. Januar 2011 in den Verkehr gebracht worden sind.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Inotuzumab Ozogamicin (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 (5).

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

Inotuzumab Ozogamicin ist, entsprechend der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999, ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (*Orphan Drug*) (1, 2). Gemäß § 35a SGB V Abs. 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen eines Arzneimittels zur Behandlung eines seltenen Leidens durch die Zulassung als belegt, sodass Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) nicht vorgelegt werden müssen (§ 35a SGB V Abs. 1 Satz 10 Halbs. 2 SGB V). Die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens dieser Arzneimittel basiert ausschließlich auf deren Zulassungsstudie (4).

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an, und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Sofern ein Beratungsprotokoll erstellt wurde, benennen Sie dieses als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) hat am 25.11.2016 stattgefunden, jedoch wurde hierbei das Thema *zweckmäßige Vergleichstherapie* nicht adressiert (3).

Inotuzumab Ozogamicin ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens entsprechend Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 (1).

Gemäß § 35a SGB V Abs. 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt, sodass Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zVT nicht vorgelegt werden müssen (§ 35a SGB V Abs. 1 Satz 10 Halbs. 2 SGB V) (4). Daher wurde im Rahmen der frühen Nutzenbewertung von Inotuzumab Ozogamicin keine zVT bestimmt.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 5. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Inotuzumab Ozogamicin ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens entsprechend Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 (1, 2).

Gemäß § 35a SGB V Abs. 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt, sodass Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zVT nicht vorgelegt werden müssen (§ 35a SGB V Abs. 1 Satz 10 Halbs. 2 SGB V) (4). Daher wurde im Rahmen der frühen Nutzenbewertung von Inotuzumab Ozogamicin keine zVT bestimmt.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Angaben zum zugelassenen Indikationsgebiet von Inotuzumab Ozogamicin wurden der Fachinformation des Arzneimittels entnommen (Stand: Juni 2017) (5).

Inotuzumab Ozogamicin wurde vom *Committee for Orphan Medical Products* (COMP) der Europäischen Arzneimittel-Agentur (*European Medicines Agency*, EMA) am 07. Juni 2013 der *Orphan Drug* Status anerkannt (1), welcher auf der Homepage der EMA dokumentiert und abrufbar ist
(http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2013/06/WC500144750.pdf). Der *Orphan Drug* Status wurde am 12.05.2017 vom COMP bestätigt (2).

Die Niederschrift des G-BA Beratungsgesprächs liegt dem Dossier bei (3).

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 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. 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.
2. 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.
3. Gemeinsamer Bundesausschluss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2016-B-136: Inotuzumab Ozogamicin zur Behandlung der akuten lymphatischen Leukämie. 2016.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. (Stand: 20. Oktober 2016). 2017.
5. Pfizer Ltd. Fachinformation Besponsa® 1mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Juni 2017.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt. Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

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

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

Hintergrund der Erkrankung

Physiologisch entstehen im Rahmen der Blutbildung (Hämatopoese) aus pluripotenten Stammzellen, überwiegend im Knochenmark, alle Zelltypen des Blutes (23). Naive, noch nicht final ausdifferenzierte Zellen werden in diesem Prozess als Blasten bezeichnet. Die Differenzierung zu den einzelnen Blutzellen erfolgt im Verlauf der Hämatopoese über verschiedene Vorläuferzellen, die sich entweder der myeloischen oder der lymphatischen Zellreihe zuordnen lassen. Aus den myeloischen Vorläuferzellen entwickeln sich Granulozyten, Erythrozyten, Monozyten, Mastzellen und Thrombozyten. Zu den Zellen, die aus der lymphatischen Reihe hervorgehen, gehören B-Lymphozyten, T-Lymphozyten und die natürlichen Killerzellen (Abbildung 3-1).

Während der Differenzierung zu ausgereiften Blutzellen aus den Vorläuferzellen kann es zur Entartung der Zellen kommen. Bei gesunden Menschen werden diese entarteten Zellen vom Immunsystem erkannt und eliminiert. Werden diese Zellen jedoch nicht durch das Immunsystem beseitigt und vermehren sich (klonal) aufgrund eines Proliferationsvorteils und/oder eines gestörten Apoptosemechanismus unkontrolliert weiter, entsteht u. a. eine Leukämie (23).

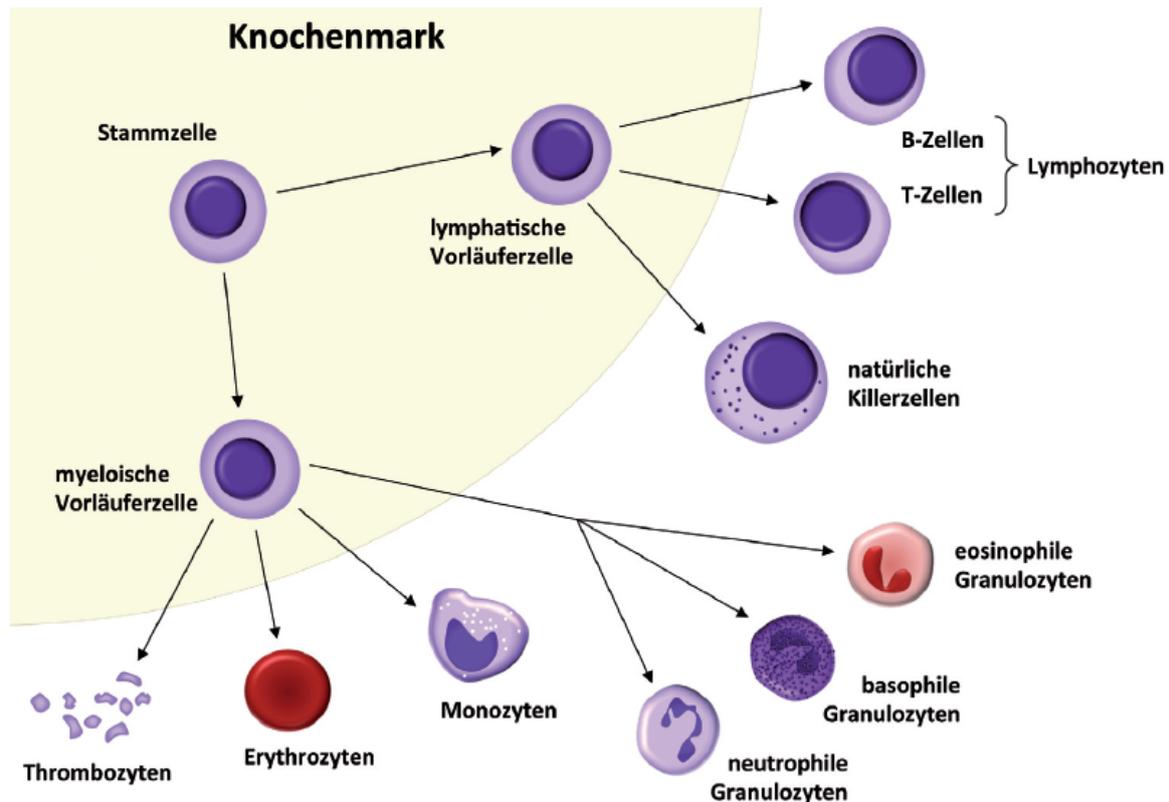


Abbildung 3-1: Schematische Darstellung der Hämatopoese

Quelle (24)

Definition der Erkrankung*Akute lymphatische Leukämie (ALL)*

Eine ALL ist eine rasch fortschreitende, maligne Erkrankung des blutbildenden Systems und stellt eine seltene Erkrankung im Formenkreis der Leukämien dar. Es handelt sich hierbei um eine lebensbedrohliche Erkrankung (23). Bei der ALL (ICD-10 Kode C91.0), die auch als akute Lymphoblastenleukämie bezeichnet wird, kommt es zu einer unkontrollierten, klonalen Proliferation mit resultierender Akkumulation der entarteten lymphatischen Zellen im Knochenmark. Dabei ist die Ausreifung der entarteten Zellen auf einer bestimmten Differenzierungsebene arretiert. Die entstehenden malignen Zellen, die Lymphoblasten, beeinträchtigen maßgeblich die Bildung gesunder Blutzellen im Knochenmark und können über die Lymph- oder Blutbahn schnell in die einzelnen Organe expandieren und diese schädigen (23).

Der Anteil der ALL an allen Leukämieformen beläuft sich auf etwa 7 % bis 8 % (93, 94). Im Vergleich zu chronischen Leukämien, welche zu Beginn der Krankheit meistens symptomarm sind und eine verzögerte Progredienz der Erkrankung aufweisen (24), entwickeln sich akute Leukämien fulminant und führen unbehandelt meist innerhalb kürzester Zeit zum Tod der betroffenen Patienten (23).

Obwohl die ALL bei Patienten aller Altersstufen vorzufinden ist, tritt diese insbesondere bei Kindern auf und ist mit einem Anteil von 80 % die verbreitetste Leukämieform im Kindesalter (90). Dahingegen sind nur ca. 40 % aller ALL-Patienten erwachsen (51). Im Vergleich zur pädiatrischen ALL, bei der das 5-Jahresüberleben über 80 % liegt, sind die Behandlungserfolge bei adulter ALL limitiert, sodass die Gesamtüberlebensrate bei adulten Patienten zwischen 18 und 60 Jahren nur 35 % bis 50 % beträgt (10). Gerade bei älteren Patienten zwischen 50 bis 60 Jahren und insbesondere bei Patienten, die mindestens 70 Jahre alt sind, ist das 5-Jahresüberleben mit unter 30 % bzw. unter 20 % sehr gering (70). Die Gesamtinzidenz der Erkrankung in Deutschland betrug in den Jahren 2001 bis 2010 1,3 Neuerkrankungen/100.000 Einwohner/Jahr (70). Die Häufigkeit der Erkrankung weist eine altersabhängige, bimodale Verteilung mit jeweils einem Erkrankungsgipfel im Kindes- und im Erwachsenenalter ab der fünften Lebensdekade auf (53). Dabei ist die Inzidenz der Erkrankung mit bis zu 7,5 Neuerkrankungen/100.000 Einwohner/Jahr bei Kindern im Alter von ein bis vier Jahren am höchsten (35). Bei adoleszenten und erwachsenen Patienten ist die Häufigkeit der ALL bei 15- bis 19-Jährigen (1,9 Neuerkrankungen/100.000 Einwohner/Jahr) und bei älteren Erwachsenen über 75 Jahren ($\geq 1,7$ Neuerkrankungen/100.000 Einwohner/Jahr) am höchsten (35), wobei Männer 1,4-mal häufiger an einer ALL erkranken als Frauen (23, 35, 90).

Refraktäre und rezidierte ALL (r/r ALL)

Der Anteil der adulten ALL-Patienten, die auf eine Erstlinientherapie ansprechen und eine Remission erreichen, liegt bei den derzeitigen Therapieoptionen bei bis zu 90 % (10, 40, 58). Patienten mit ALL, die nach Erstlinientherapie eine Remission erreicht haben, weisen eine Langzeit-Überlebensrate von 20 % bis 45 % auf (34, 58, 74). Dennoch erreichten in verschiedenen europäischen Studiengruppen etwa 10 % der ALL-Patienten keine Remission nach Erstlinientherapie (5, 40, 66, 91, 104). Diese Patienten leiden unter einer refraktären ALL. Von den adulten ALL-Patienten, die nach Erstlinientherapie erfolgreich eine Remission erreicht haben, erleiden 40 % bis 50 % ein Rezidiv der Erkrankung (10, 30, 40, 103). Dabei erleiden 81 % der rezidierten ALL-Patienten ihren Rückfall innerhalb der ersten zwei Jahre nach Remission (31). Die r/r ALL stellt somit einen hoch komplizierten Verlauf der ALL dar.

Pathogenese

Die Entstehung der ALL beruht auf der Entartung lymphozytärer Zellen im Knochenmark, was auf somatische Mutationen dieser zurückzuführen ist. Die resultierende sukzessive Abnahme normal ausgereifter Zellen im Blut bedingt das Entstehen von Zytopenien der verschiedenen Blutzelltypen (23). Diese führen zu den charakteristischen Symptomen einer Leukämie wie anämiebedingter Müdigkeit und Erschöpfung, insuffiziente Immunabwehr einhergehend mit einer erhöhten Infektrate sowie zu einer erhöhten Blutungsneigung und einer verminderten Wundheilung. Weitere Symptome der ALL sind Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust, Fieber sowie Gelenk- und Knochenschmerzen (siehe auch Abschnitt *Pathophysiologie und Symptome*). Diese Symptome können bei den betroffenen Patienten zu einer starken Einschränkung der Lebensqualität führen (63).

Durch die klonale Proliferation tragen die lymphatischen Blasten Merkmale wie z. B. Zelloberflächenmarker (Biomarker) derjenigen Zelle, von der sie abstammen. Basierend auf dem lymphozytären Ursprung der malignen Blasten wird die ALL in zwei Hauptgruppen unterteilt: in die ALL der T-Zelllinie (T-Zell-ALL) und die der B-Zelllinie (B-Zell-ALL). Dabei stellt die B-Zell-ALL mit etwa 75 % die häufigere Untergruppe der ALL dar. Die B-Zell-ALL wird weiter unterteilt in B-Vorläufer ALL, welche die Subtypen *pro-B-Zell-ALL*, *common-B-Zell-ALL* und *prä-B-Zell-ALL* einschließt. Den seltensten Subtyp der B-Zell-ALL stellt die reife B-Zell-ALL dar, bei welcher ausdifferenziertere B-Lymphozyten entartet sind (Tabelle 3-1).

Tabelle 3-1: Haupt- und Subgruppen der ALL

Bezeichnung	Inzidenz
B-Zell-ALL	75 % bis 76 %
B-Vorläufer ALL	70 % bis 72 %
<i>pro-B-Zell-ALL</i>	11 % bis 20 %
<i>common-B-Zell-ALL</i>	40 % bis 49 %
<i>prä-B-Zell-ALL</i>	10 % bis 12 %
reife B-Zell-ALL	4 % bis 5 %
T-Zell-ALL	24 % bis 25 %
Quelle: (23, 35)	

Philadelphia-positive ALL

In Abhängigkeit von der Zelllinie weisen viele adulte ALL-Patienten zytogenetische Veränderungen auf (49). Die am häufigsten auftretende genetische Veränderung ist eine charakteristische Chromosomenaberration, welche als Philadelphia-Chromosom (Ph) oder auch als Translokation t(9;22) bezeichnet wird (29). Dieser Chromosomenaberration liegt die Translokation von Genabschnitten zwischen den langen Armen der Chromosomen 9 und 22 zugrunde. Träger dieses zytogenetischen Merkmals werden als *Philadelphia-Chromosom-positiv* (Ph+) bezeichnet. Durch die Translokation kommt es zur Fusion des *Breakpoint Cluster Region*-Gens (*bcr*) von Chromosom 22 mit dem *Abelson Murine Leukemia Viral Oncogene Homolog 1* (*abl*)-Gen auf Chromosom 9, weshalb das resultierende Chromosom 22 (das Philadelphia-Chromosom) stark verkürzt vorliegt (43). In gesunden Zellen kodiert das *abl*-Gen für die Abelson-Tyrosinkinase, welche an der Regulation der zellulären Wachstumsprozesse beteiligt und dessen Aktivität streng reguliert ist. Die Expression des *bcr-abl*-Fusionsgens resultiert in einer konstitutiv aktiven Tyrosinkinase, welche ein unkontrolliertes Zellwachstum bewirkt und zur Entstehung der Leukämie maßgeblich beiträgt (67). Das Philadelphia-Chromosom ist bei bis zu 30 % der ALL-Patienten apparent (14, 48, 49, 67, 68). Das Vorhandensein des Philadelphia-Chromosoms nimmt mit steigendem Alter zu, sodass 12 % bis 30 % der 18- bis 35-jährigen, 40 % der 36- bis 50-jährigen und mehr als 50 % der über 60-jährigen ALL-Patienten Träger des Philadelphia-Chromosoms sind (61, 62).

Pathophysiologie und Symptomatik

Das klinische Bild der ALL beruht maßgeblich auf der klonalen Vermehrung der Lymphoblasten und der daraus resultierenden Verdrängung der normalen Hämatopoese sowie der Blastenausschwemmung aus dem Knochenmark. Prinzipiell entwickeln sich die Krankheitssymptome der ALL rasch innerhalb weniger Tage oder Wochen und gehen mit einem deutlichen Verlust der körperlichen Leistungsfähigkeit einher (23).

Die sukzessive Insuffizienz der physiologischen Hämatopoese aufgrund der Lymphoblasten-Akkumulation im Knochenmark (siehe Abbildung 3-2) bewirkt, dass die betroffenen Patienten charakteristische Symptome wie Müdigkeit und Erschöpfung (Fatigue-Syndrom), Leistungsminderung, Schwindel, Infektionsneigung sowie Blutungs- und Hämatomneigung aufweisen (23). Diese genannten Symptome sind ursächlich auf eine Anämie durch Erythrozytopenie, eine Neutropenie (Verminderung einer Teilmenge der Granulozyten) sowie auf eine Thrombozytopenie zurückzuführen (Tabelle 3-2). Da die Beeinträchtigung der Hämatopoese wie zuvor beschrieben auch eine Granulozytopenie verursacht, ist die Immunabwehr der betroffenen Patienten massiv eingeschränkt. Dadurch können sich leichter schwere Infektionen manifestieren, die unter gegebenen Umständen unbehandelt zum Tod führen können (97). Zudem können schwere Blutungen, welche durch die Thrombozytopenie entstehen, ebenfalls zum Tod der ALL-Patienten führen (1).

Durch die systemische Expansion leukämischer Zellen nach Ausschwemmen aus dem Knochenmark können Symptome auftreten, welche durch Gewebs- und Organbefall der ALL bedingt sind. Hierzu gehört die Vergrößerung der inneren Organe wie Leber und Milz, einhergehend mit Schmerzen aufgrund dieser Organvergrößerungen.

Weiterhin sind bei fast 60 % der Patienten bei Diagnosestellung Lymphknotenvergrößerungen zu beobachten. Da die Lymphoblasten auch das zentrale Nervensystem (ZNS) infiltrieren können, treten hier gegebenenfalls Symptome wie Kopfschmerzen, Erbrechen, Lethargie, Nervenausfälle bis hin zu einer Querschnittlähmungssymptomatik auf. Darüber hinaus können die Lymphoblasten weitere Gewebe wie Haut, Schleimhaut, Hoden oder Brust befallen und schädigen (10, 35).

Die Symptome beeinträchtigen die Patienten stark und sind deshalb höchst patientenrelevant. Aufgrund der raschen Krankheitsprogression führt eine unbehandelte ALL zumeist innerhalb weniger Wochen oder Monate zum Tod des Patienten. Trotz optimierter Primärbehandlung beträgt derzeit das mediane Gesamtüberleben der Patienten in Rezidivtherapie lediglich etwa drei bis vier Monate mit einer sehr geringen Gesamtüberlebensrate bis max. 38 % nach Erhalt einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation (HSZT) und einer noch geringeren Überlebensrate (max. 11 %) ohne HSZT (35, 41).

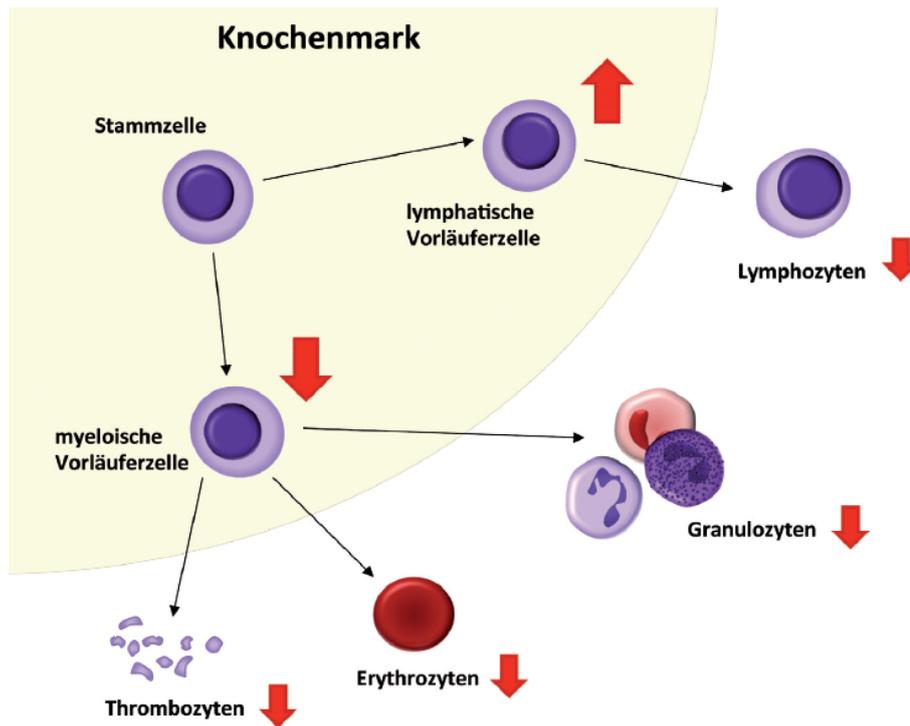


Abbildung 3-2: Schematische Darstellung der Hämatopoese bei Patienten mit ALL

Die roten Pfeile deuten eine Akkumulation (Pfeil nach oben gerichtet) oder eine Depletion (Pfeil nach unten gerichtet) der entsprechenden Zellen an.

Quelle (24)

Tabelle 3-2: Übersicht klinischer Symptome der ALL und deren Ursachen

Klinische Symptome	Ursache
Blasse Haut und Schleimhäute Tachykardie (> 100 Herzschläge/Minute) Dyspnoe Schwindel Leistungsminderung	Anämie
Fieber Infektionsneigung	Granulozytopenie
Blutungs- und Hämatomneigung Petechien	Thrombozytopenie
Kopfschmerzen Erbrechen Lethargie Nervenausfälle	Expansion der leukämischen Zellen in Organe, Gewebe und ZNS
Quelle:(23) ZNS: Zentrales Nervensystem	

Klassifikation

Die ALL kann aufgrund zytologischer, immunologischer und molekularbiologischer Charakteristika der Blasten in verschiedene Subgruppen eingeteilt werden. Diese Subgruppen können unterschiedlich auf die zur Verfügung stehenden Therapieoptionen ansprechen, weshalb eine genaue Evaluation des vorliegenden Subtyps der Erkrankung vor Therapiebeginn obligat ist.

Die ALL kann nach den folgenden Klassifikationen eingeteilt werden:

- *French-American-British (FAB)*-Klassifikation
- Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation (*World Health Organisation, WHO*)
- Klassifikation auf Basis immunologischer Untersuchungen sowie *Mutations-Screening*

Bei der Einteilung nach FAB wird die neu diagnostizierte ALL nach mikroskopisch sichtbaren, zytologischen Kriterien in die drei Untergruppen L1 bis L3 unterteilt. Die Unterteilung erfolgt in eine ALL mit kleinen, homogenen Blasten (L1), mit mittelgroßen, heterogenen Blasten (L2) und mit großen, relativ heterogenen Blasten (L3) (13, 69), wobei es sich bei letzterer meist um die reife B-Zell-ALL handelt (24, 35).

Eine heutzutage gebräuchlichere Klassifikation ist die der WHO, welche neben zytologischen auch molekularbiologische Kriterien berücksichtigt. Dabei wird zwischen B-Zell-ALL und T-Zell-ALL (≥ 25 % Blasten im Knochenmark) bzw. lymphoblastischen Lymphomen der B- und T-Zelllinie unterschieden. Zudem wird in der B-Zell-ALL auch die reife B-Zell-ALL benannt (Tabelle 3-3) (23).

Neben der WHO-Klassifikation ist die in Deutschland derzeit am häufigsten angewandte Einteilung der ALL die Klassifikation auf Basis immunologischer Untersuchungen wie beispielsweise die der Deutschen ALL-Studiengruppe (*German Multicenter Study Group for Adult ALL, GMALL*) (Tabelle 3-4). Dieses System beruht maßgeblich auf dem Immunphänotyp der Lymphoblasten. Das Expressionsmuster immunologischer Marker, wie z. B. von Antigenen, ermöglicht dabei die Zuordnung zur B-Zell-ALL oder T-Zell-ALL, sowie die Bestimmung des Differenzierungsstadiums der Zellen. Abhängig vom Differenzierungsgrad wird hierbei in weitere Subgruppen der B- oder T-Zell-ALL unterschieden. Zudem werden obligat molekularbiologische Untersuchungen durchgeführt, um mögliche Mutationen und/oder Chromosomenabberationen nachzuweisen und damit die Therapieauswahl zu optimieren (Tabelle 3-4).

Tabelle 3-3: Klassifikation der ALL und lymphatischer Lymphome nach den Kriterien der WHO

<p>B-lymphatische Leukämie/B-lymphatisches Lymphom</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>B-lymphatische Leukämie/ B-lymphatisches Lymphom, nicht näher benannt</i> - <i>B-lymphatische Leukämie/ B-lymphatisches Lymphom mit wiederkehrenden genetischen Anomalien</i> <p>B-lymphoblastische Leukämie/ B-lymphatisches Lymphom mit t(9;22)(q34;q11.2); <i>BCR-ABL1</i></p> <p>B-lymphoblastische Leukämie/ B-lymphatisches Lymphom mit t(v;11q23); <i>MLL</i> rearrangiert</p> <p>B-lymphoblastische Leukämie/ B-lymphatisches Lymphom mit t(12;21)(p13;q22); <i>TEL-AML1 (ETV6-RUNX1)</i></p> <p>B-lymphoblastische Leukämie/ B-lymphatisches Lymphom mit Hyperdiploidie</p> <p>B-lymphoblastische Leukämie/ B-lymphatisches Lymphom mit Hypodiploidie (hypodiploide ALL)</p> <p>B-lymphoblastische Leukämie/ B-lymphatisches Lymphom mit t(5;14)(q31;q32); <i>IL3-IGH</i></p> <p>B-lymphoblastische Leukämie/ B-lymphatisches Lymphom mit t(1;19)(q23;q13.3); <i>TCF3-PBX1</i></p> <p>T-lymphatische Leukämie/T-lymphatisches Lymphom</p>
<p>Quelle: (106)</p> <p>ALL: Akute lymphatische Leukämie; <i>BCR-ABL</i>: Philadelphia-Chromosom; <i>ETV6-RUNX1</i>: Fusionsgen; <i>IL3-IGH</i>: Fusionsgen; <i>MLL</i>: <i>Mixed Lineage Leukemia</i>; <i>TCF3-PBX1</i>: Fusionsgen; <i>TEL-AML1</i>: Fusionsgen</p>

Tabelle 3-4: Klassifikation der ALL nach der GMALL-Studiengruppe

Subgruppe	Immunphäotypisierung	Zyto-/Molekulargenetik	
Bezeichnung	Charakteristische Marker (Antigene)	Häufige Aberrationen	Molekulare Marker
B-Zell-ALL	HLA-DR+, TdT+, CD19+ u./o. CD79a+ u./o. CD 22+		
B-Vorläufer ALL			
• <i>pro-B</i>	CD10-	t(4;11)	<i>ALL1AF4</i>
• <i>common-B</i>	CD10+	t(9;22)	<i>BCR-ABL</i>
• <i>prä-B</i>	CyIgM+	t(9;22); t(1;19)	<i>BCR-ABL/E2A-PBX1</i>
reife B	SIgM+	t(8;14)	<i>cMYC</i>
T-Linien ALL	TdT+, cyCD3+, CD7+		
<i>prä-T</i>	CD2-, sCD3-, CD1a-		
kortikale (thymische)	sCD3±, CD1a+		
reife T	sCD3+, CD1a-		
<p>Quelle: (23, 35)</p> <p><i>ALL1AF4</i>: Fusionsgen; <i>BCR-ABL</i>: Philadelphia-Chromosom; CD: <i>Cluster of Differentiation</i>; <i>c-MYC</i>: <i>v-myc Avian Myelocytomatosis Viral Oncogene Homolog</i>; CyIgM: <i>Cy Immunoglobulin μ Heavy Chain</i>; <i>E2A-PBX1</i>: Fusionsgen; HLA-DR: <i>Human Leukocyte Antigen - Antigen D Related</i>; SIgM: <i>Surface Immunoglobulin</i>; TdT: <i>Terminal Desoxynucleotidyl Transferase</i></p>			

Diagnostik

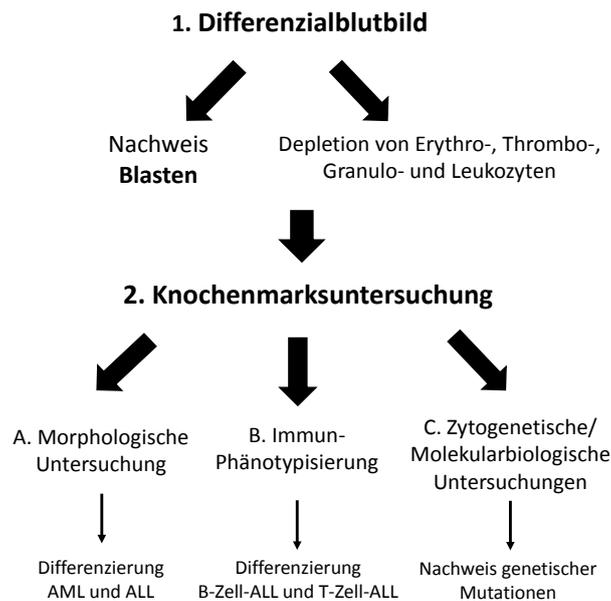
Erstdiagnostik

Bei Patienten mit Verdacht auf eine Leukämie wird im ersten diagnostischen Schritt neben der klinischen Untersuchung (u. a. von Mundhöhle, Haut und Schleimhäuten, Lymphknoten, Leber und Milz) (siehe Tabelle 3-2) ein Blutbild und ein mikroskopisches Differentialblutbild erstellt, mit dem die Anzahl der Blutzellen, der Blasten und anderer auffälliger Zellen im Blut untersucht wird (38). Beim Vorhandensein von Blasten im Blut sowie beim Auftreten von Zytopenien (Erythrozytopenie, Thrombozytopenie und Granulozytopenie) werden die Patienten mit Verdacht auf eine mögliche akute Leukämie aufgrund des fulminanten Krankheitsverlaufs für weitere Untersuchungen in ein spezialisiertes, hämatologisches Untersuchungszentrum überwiesen (24).

Obligat wird im weiteren diagnostischen Prozess eine Knochenmarksuntersuchung mittels Knochenmarkspunktion (Biopsie und Aspirat) durchgeführt. Dass der Patient an einer akuten lymphatischen Leukämie leidet gilt als bewiesen, wenn der Anteil an lymphatischen Blasten im Knochenmark 25 % oder mehr beträgt (23). Gemäß ELN ist von einer ALL auszugehen, wenn sich der Anteil lymphatischer Blasten im Knochenmark oder der Peripherie auf über 30 % beläuft (28).

Die aus dem Knochenmark entnommenen Zellen werden weiterhin auf histologische, immunologische und genetische Merkmale untersucht, um genaue und verlässliche Aussagen zur ALL und deren Subtypen treffen zu können (Abbildung 3-3), deren Identifikation entscheidend für die Therapieauswahl ist. Bei der lichtmikroskopischen Untersuchung liegt die Detektionsgrenze der Blasten bei einem Anteil von 1 % bis 5 % leukämischer Zellen an der Gesamtheit der kernhaltigen Zellen (23). Durch anschließende immunphänotypische Untersuchungen per Durchflusszytometrie kann aufgrund der Oberflächenmarker die Krankheit in T-Zell-ALL und B-Zell-ALL sowie in die entsprechenden Subgruppen differenziert werden (23). Zudem dient die immunphänotypische Untersuchung der unabhängigen Bestätigung der ALL-Diagnose (42). Zur Detektion genetischer Mutationen, wie z. B. des Philadelphia-Chromosoms, werden weitere zytogenetische und molekularbiologische Untersuchungen wie Karyotypisierung, Fluoreszenz-*in-situ*-Hybridisierung (FISH) oder Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion (*Reverse Transcriptase-Polymerase Chain Reaction*, RT-PCR) durchgeführt (23, 44, 69, 105).

Zudem wird, neben dem Vorhandensein des Philadelphia-Chromosoms, mittels molekularbiologischer und immunologischer Verfahren auch die Expression anderer Zielstrukturen, wie z. B. *Cluster of Differentiation 22* (CD22), überprüft, um eine bestmögliche Therapieoption individuell für den Patienten auszuwählen (23).



AML: Akute myeloische Leukämie

Abbildung 3-3: Schematische Darstellung der Untersuchungsschritte zur Diagnose ALL

Modifiziert nach (42)

Verlaufskontrolle

Während der Therapie wird das Ansprechen der adulten ALL-Patienten auf die gewählte Medikation untersucht. Dabei gilt eine Absenkung der Leukämiezellen im Knochenmark unter 5 %, was der zytologischen Nachweisgrenze leukämischer Lymphoblasten entspricht, als Remission. Wenn keine Blasten im peripheren Blut detektierbar sind und es zu einer Normalisierung des peripheren Blutbildes kommt (Thrombozytenanzahl mehr als 100.000/ μ l, absolute Neutrophilenanzahl mehr als 1.000/ μ l), ist eine komplette Remission (*Complete Remission*, CR) erreicht (Tabelle 3-5) (11, 23, 69).

Wenn sich das Blutbild jedoch noch nicht vollständig erholt hat, der Blastenanteil im Knochenmark jedoch den Kriterien einer Remission entspricht, wird dies als komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Regeneration (*Complete Remission with Incomplete Hematological Response*, CRi) bezeichnet (35, 56).

Durch molekularbiologische und durchflusszytometrische Untersuchungsmethoden ist eine höhere Sensitivität (Detektionsgrenze: weniger als 10^{-4} leukämische Zellen) bei der Detektion des Therapieansprechens möglich. Sind bei Patienten in Remission nach Anwendung dieser Methoden noch Lymphoblasten detektierbar, wird von einer minimalen Resterkrankung (*Minimal Residual Disease*, MRD) gesprochen (16, 89, 105).

Sind in diesen Untersuchungen keine leukämischen Zellen nachweisbar, hat der ALL-Patient einen negativen MRD-Status erreicht (MRD-Negativität), was einer Remission auf zellulärer bzw. molekularer Ebene entspricht (Tabelle 3-5) (18). Die Überprüfung des MRD-Status während der Therapie und Nachsorge ist fester Bestandteil der ALL-Behandlung in Deutschland und unmittelbar relevant für die Therapiesteuerung (23, 35).

Diagnose eines Rezidivs

Patienten, die im Verlauf der Erstlinientherapie keine komplette Remission erreicht haben, werden als refraktär bezeichnet, wobei Patienten, die nach Erstlinientherapie eine Remission hatten, aber folgend wiedererkranken, als rezidiert gelten. Besteht ein Verdacht auf ein Rezidiv, so werden erneut umfassende diagnostische Untersuchungen nötig, um exakt zu bestimmen, wie weit das Rezidiv fortgeschritten ist. Zur Sicherung der Diagnose erfolgen die gleichen weitgreifenden Untersuchungen, wie auch schon im Abschnitt *Erstdiagnostik* dargestellt (46). Dazu gehört unter anderem die Diagnostik möglicher therapeutischer Zielstrukturen wie der Oberflächenmarker oder der *BCR-ABL*-Tyrosinkinase (46). Bei intensiv behandelbaren Patienten gehört grundsätzlich eine Typisierung der humanen Leukozytenantigene (*Human Leukocyte Antigen*, HLA) zur Primärdiagnostik, da für diese Patienten die HSZT als konsolidierende Therapie eine Standardtherapieoption darstellt, soweit ein geeigneter Spender gefunden wird. Voraussetzung hierbei ist, dass der Spender HLA-kompatibel zum Empfänger ist, damit dieser das Transplantat nicht abstößt und *Graft-versus-Host*-Komplikationen vermindert werden (77).

Mit Hilfe der MRD-Bestimmung können beginnende Rezidive bereits auf molekularer Ebene identifiziert werden. Die Voraussetzungen für eine erfolgreiche Rezidivtherapie sind dann bei geringerer Tumorlast und noch nicht aufgetretenen leukämieassoziierten Komplikationen besser (23).

Tabelle 3-5: Zusammenfassung der Ansprechkriterien während der Therapie bei adulten ALL-Patienten

Ansprechen	Ansprechkriterien	Sensitivität Detektion	Nachweis des Ansprechens
CR	<u>Im Knochenmark:</u> <ul style="list-style-type: none"> • < 5 % Blasten detektierbar <u>Im Blut:</u> <ul style="list-style-type: none"> • keine Blasten detektierbar • Thrombozyten $\geq 100.000/\mu\text{l}$ • ANZ $\geq 1.000/\mu\text{l}$ Kein Vorliegen einer extramedullären Erkrankung	$> 10^{-2}$ Blasten	<ul style="list-style-type: none"> • Mikroskopische Detektion der Blasten im Knochenmark • Differentialblutbild

Ansprechen	Ansprechkriterien	Sensitivität Detektion	Nachweis des Ansprechens
CRi	<u>Im Knochenmark:</u> <ul style="list-style-type: none"> • < 5 % Blasten detektierbar <u>Im Blut:</u> <ul style="list-style-type: none"> • keine Blasten detektierbar • Thrombozyten < 100.000/μl • ANZ < 1000/μl Kein Vorliegen einer extramedullären Erkrankung	> 10^{-2} Blasten	<ul style="list-style-type: none"> • Mikroskopische Detektion der Blasten im Knochenmark • Differentialblutbild
MRD-Status	<u>Im Knochenmark:</u> <ul style="list-style-type: none"> • wenn $\leq 0,01$ % Blasten detektierbar, dann MRD negativ Normales Blutbild Kein Vorliegen einer extramedullären Erkrankung	$\leq 10^{-4}$ Blasten	<ul style="list-style-type: none"> • Durchflusszytometrie und/oder RT-PCR

Quelle: (23, 35, 69)
CR: Komplette hämatologische Remission; CRi: Komplette hämatologische Remission mit unvollständiger hämatologischer Regeneration; ANZ: absolute Neutrophilenzahl; μ l: Mikroliter; MRD: Minimale Resterkrankung; RT-PCR: *Real Time-Polymerase Chain Reaction*

Potenzielle Risikofaktoren für die Entstehung der ALL

Die genauen Ursachen, welche zur somatischen Mutation der lymphozytären Vorläuferzellen beitragen und somit zum Auslösen einer ALL führen, sind bislang nicht bekannt. Es ist aber bekannt, dass sowohl endogene als auch exogene Faktoren das Risiko für die Entstehung einer ALL erhöhen können (23).

Es wird angenommen, dass eine Vielzahl verschiedener Umwelteinflüsse die Entstehung der ALL fördern (51). Dazu gehört u. a. die Exposition gegenüber ionisierender und nicht-ionisierender Strahlung. Ähnlich erhöht die Exposition gegenüber chemischen und genotoxischen Substanzen das Risiko für die Entstehung einer ALL (51). Ein besonderer Faktor, der vor allem das ALL-Risiko im Kindesalter erhöht, sind bakterielle und virale Infektionen, wobei der zugrunde liegende Mechanismus derzeit noch unklar ist (51). Andere Faktoren, welche das Risiko an ALL zu erkranken potenziell erhöhen, sind das Geschlecht, die Ethnizität und das Alter der Patienten (3, 9). Weiterhin sind auch genetische Erkrankungen wie die Trisomie 21 mit einem höheren Risiko der Entstehung einer ALL assoziiert (9, 51).

Prognose und prognostische Faktoren der adulten ALL

Prognostische Faktoren vor der Erstlinientherapie

Aufgrund des fulminanten Verlaufes der ALL ist es wichtig, prognostische Parameter der Erkrankung, welche den natürlichen Verlauf der Krankheit beeinflussen, bereits vor Beginn der Therapie zu bestimmen. Das Wissen um prognostische Faktoren dieser Erkrankung ist darüber hinaus notwendig, um die Therapieauswahl patientenindividuell zu optimieren. Manche prognostische Faktoren haben somit auch einen prädiktiven Charakter.

Folgende Faktoren beeinflussen nachweislich die Progredienz der ALL:

- das Alter des Patienten bei Erstdiagnose
- die Leukozytenzahl (*White Blood Cell Count*, WBC) bei Erstdiagnose
- morphologische und immunphänotypische Faktoren
- das Vorhandensein des Philadelphia-Chromosoms (und anderer genetischer Subtypen)

Das Alter des Patienten ist nicht nur ein potenzieller Risikofaktor bei der Entstehung der ALL (siehe oben), es ist zudem bei Erstdiagnose einer der wichtigsten prognostischen Faktoren der adulten ALL (6, 9, 39, 95). Die 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate sinkt kontinuierlich von 34 % bis 57 % bei Patienten unter 30 Jahren auf 15 % bis 17 % bei Patienten, die älter als 50 Jahre sind (39). Das bedeutet, dass ein erhöhtes Alter bei Krankheitsbeginn mit einer schlechteren Prognose der ALL assoziiert ist. Dies ist u. a. dadurch begründet, dass mit zunehmenden Patientenalter die Mortalität und Morbidität während der Induktionstherapie steigt und somit die Remissions- und Gesamtüberlebensraten sinken (98).

Die Assoziation zwischen steigendem Patientenalter und erhöhter Mortalität konnte in weiteren ALL-Studien bestätigt werden (Abbildung 3-4) (95, 96).

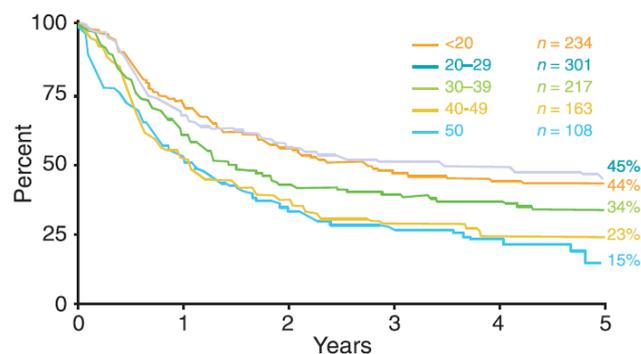


Abbildung 3-4: 5-Jahres-Gesamtüberlebensraten adulter ALL-Patienten in Abhängigkeit vom Alter

Quelle (95)

Die Leukozytenzahl bei Erstdiagnose ist ein weiterer wichtiger Faktor zur Einschätzung des Krankheitsverlaufes der ALL (23, 95, 96). Eine erhöhte Leukozytenzahl von mehr als 30.000/ μl bei einer B-Vorläufer ALL ist mit einer schlechteren Prognose der Krankheit assoziiert (39).

Die morphologische/immunphänotypische Untersuchung der leukämischen Zellen ist nicht nur für die Einteilung der ALL in die T-Zell-ALL und die B-Zell-ALL wichtig, es lassen sich auch Aussagen über den Verlauf der Erkrankung ableiten (9, 39, 96). Wird eine B-Zell-ALL diagnostiziert, so haben diese Patienten gemessen am 5-Jahres-Gesamtüberleben eine ungünstigere Prognose, als Patienten bei denen eine T-Zell-ALL festgestellt wurde (Abbildung 3-5).

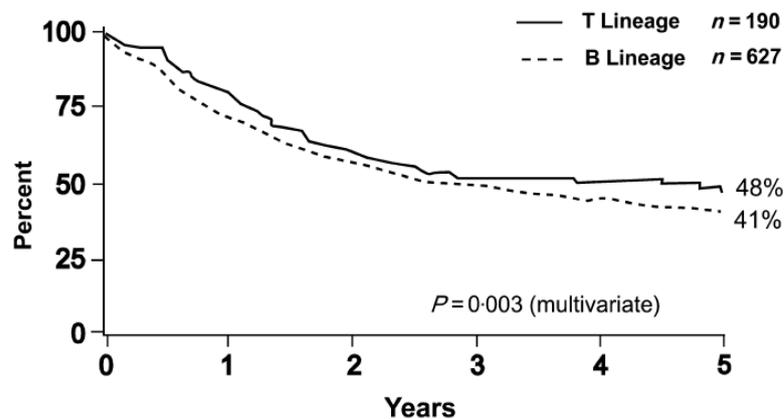


Abbildung 3-5: 5-Jahres-Gesamtüberlebensraten adulter ALL-Patienten in Abhängigkeit vom Immunphänotyp

Quelle (96)

Die am häufigsten vorkommende genetische Aberration bei ALL-Patienten, das Vorhandensein des Philadelphia-Chromosoms, beeinflusst den Verlauf der Erkrankung negativ (9, 46, 96, 110). Ph^+ -Patienten weisen gegenüber Patienten mit Ph^- ALL eine deutlich schlechtere Prognose auf. So beträgt die 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate bei Patienten mit Ph^+ ALL 22 % bis 25 % im Gegensatz zu 41 % bei Patienten mit Ph^- ALL (96). Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass nach Entwicklung einer Resistenz gegenüber einer Therapie mit TKI die 1-Jahres-Gesamtüberlebensrate etwa 37 % betrug. Bei dem Vorliegen spezieller Mutationen war diese mit 12 % sogar noch geringer (71). Bei mäßig intensiver altersadaptierter Zweitlinientherapie mit einem TKI liegt das 1-Jahres-Gesamtüberleben bei 35 %, das 2-Jahres-Gesamtüberleben bei 31 % (15). Durch Einführung von TKI der dritten Generation, wie Ponatinib, konnte das Gesamtüberleben in speziellen Patientenpopulationen (T315I-Mutation vorliegend) verbessert werden (53).

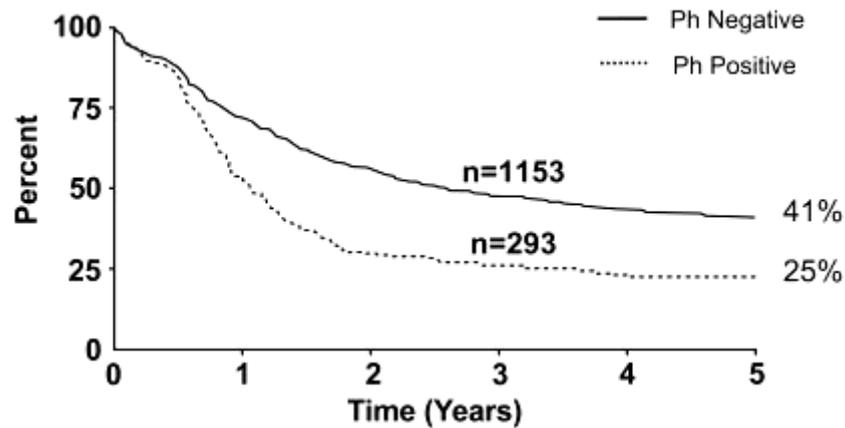


Abbildung 3-6: 5-Jahres-Gesamtüberlebensraten adulter ALL-Patienten in Abhängigkeit vom Ph-Status

Quelle (96)

Basierend auf den genannten prognostischen Faktoren werden die adulten ALL-Patienten gemäß den GMALL-Therapieempfehlungen in Standardrisikopatienten mit keinem negativen Prognosefaktor und in Hochrisikopatienten mit mindestens einem ungünstigen Prognosefaktor stratifiziert (23, 35). Diese Einteilung dient der individuellen Therapieentscheidung und damit der Optimierung der patientenorientierten Behandlung.

Die Zuteilung eines Patienten zur Hochrisikogruppe ist mit einer erwartungsgemäß schlechteren Prognose assoziiert als die Zuteilung zur Standardrisikogruppe mit einer 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate von 35 % versus 57 % (39, 95).

Prognostische Faktoren während und nach (Versagen) der Erstlinientherapie

Während des Therapieverlaufs einer ALL können anhand definierter Ansprechraten bzw. Ansprechkriterien Prädiktionen hinsichtlich des weiteren Verlaufs der Erkrankung abgeleitet werden. Zu diesen Kriterien gehören

- das Erreichen einer Remission durch die Erstlinientherapie,
- die Dauer der ersten Remission bzw. der Zeitpunkt des Rezidivs,
- der MRD-Status,
- das Alter der Patienten,
- und die Anzahl der erhaltenen *Salvage*-Therapien.

Das Erreichen einer Remission während der Erstlinientherapie *per se*, als auch der Zeitpunkt an dem die Remission erreicht wird, sind prognostisch relevant für den weiteren Verlauf der Erkrankung. Ein spätes Erreichen der ersten Remission (nach mehr als drei bis fünf Wochen) ist dabei mit einem ungünstigen Krankheitsverlauf assoziiert (10).

Trotz intensiver Induktionstherapie mit anschließender Konsolidierungstherapie ist bei 8 % bis 18 % der adulten ALL-Patienten die erste Behandlung unzureichend wirksam, sodass sie keine Remission erreichen und dadurch als therapierefraktär gelten (5, 40, 66, 91, 104). Bei Patienten mit einer refraktären ALL ist die Gesamtüberlebensrate gering. Ein fehlendes Ansprechen auf die Erstlinientherapie stellt somit einen negativen prognostischen Faktor hinsichtlich des Verlaufs der ALL dar (102).

Obwohl durch optimierte Therapien die Mehrheit der adulten ALL-Patienten eine Remission nach Erstlinientherapie erreicht, erleiden 40 % bis 50 % der Patienten ein Rezidiv. Dies ist mit einer sehr geringen 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate (weniger als 10 % bis 20 %) assoziiert (35, 41). Die Wahrscheinlichkeit, ein Rezidiv der Erkrankung zu erleiden, ist in den ersten beiden Jahren nach dem Erreichen einer Remission am höchsten (23). Dabei hat der Zeitpunkt des Rezidivs prognostische Relevanz, da frühe Rezidive mit einer primären Remissionsdauer von unter 18 Monaten als prognostisch ungünstig für den weiteren Krankheitsverlauf betrachtet werden und mit einem Gesamtüberleben von unter 10 % assoziiert sind (23, 31, 74, 101).

Neben der Remission ist auch der MRD-Status prognostisch relevant. Ein positiver MRD-Status bei adulten ALL-Patienten in erster Remission ist stark mit einem Rezidiv der Erkrankung korreliert und gilt somit als prognostisch ungünstiger als ein negativer MRD-Status (12, 17, 40, 88). Das Erreichen einer MRD-Negativität gilt als relevantester prädiktiver Faktor für den Therapieerfolg nach Frühkonsolidierung (11, 18, 45). Eine persistierende MRD-Positivität sowie eine erneute MRD-Positivität nach vorausgegangener MRD-Negativität (molekulares Rezidiv) implizieren ein Widerstehen der Erkrankung gegenüber der Therapie, sodass ein molekulares Rezidiv in bis zu 90 % der Fälle mit einem anschließenden zytologischen Rezidiv assoziiert ist (23).

Das Alter der Patienten ist besonders bei r/r ALL-Patienten prognostisch relevant, da die Wahrscheinlichkeit des erneuten Erreichens einer Remission mit höherem Alter geringer ist. So konnte für Patienten, bei denen die Erstlinientherapie versagt hat und welche eine *Salvage*-Therapie erhalten haben, gezeigt werden, dass bei 53 % der Patienten bis 25 Jahren, aber nur bei 25 % der Patienten über 25 Jahren eine erneute Remission erreicht wurde (41). Multivariate Analysen konnten dabei belegen, dass ein steigendes Alter der Patienten mit einem geringeren Gesamtüberleben assoziiert ist (31, 41, 75).

Auch die Anzahl der erhaltenen *Salvage*-Therapien, die nach Versagen der Erstlinientherapie zur Behandlung der r/r ALL-Patienten eingesetzt werden, ist von prognostischer Relevanz. Somit sind die Remissionsraten bei Patienten nach zweiter oder sogar dritter *Salvage*-Therapie geringer (etwa 11 % bis 22 %) als bei Patienten nach erster *Salvage*-Therapie (20 % bis 50 %) (37, 41, 74).

Das 3-Jahres-Gesamtüberleben ist bei Patienten, die eine *Salvage*-Therapie erhalten haben, signifikant besser als bei Patienten, die mit zwei oder mehr *Salvage*-Therapien behandelt wurden (37, 41).

Zusammengefasst stellen die in Leitlinien benannten Therapieziele *Remission* und *MRD-Negativität* (23, 35, 69) wichtige prognostische Faktoren dar, deren erfolgreiches Erreichen das Langzeitüberleben der r/r ALL-Patienten maßgeblich begünstigt (23, 35, 69). Aufgrund ihrer prognostischen Relevanz ist das primäre Therapieziel der adulten r/r ALL das Erreichen dieser Ansprechkriterien, welches wiederum eine notwendige Voraussetzung zur Einleitung weiterer, potenziell kurativer Therapieoptionen wie einer HSZT ist. Negativ beeinflusst wird die Prognose der r/r ALL durch ein erhöhtes Alter der Patienten und durch die steigende Anzahl der durchgeführten *Salvage*-Therapien.

Therapie der Erkrankung

Primäres Ziel der Therapie der ALL ist es, dass Patienten eine komplette Remission und (möglichst) einen negativen MRD-Status erreichen (Tabelle 3-5), da jeder dieser Parameter mit einer Erhöhung der Gesamtüberlebensraten korreliert ist (34, 45, 69). Die MRD-Negativität nach Frühkonsolidierung ist der bedeutendste prädiktive Faktor für den Therapieerfolg (11, 45). Das Erreichen einer kompletten Remission ist wiederum eine Voraussetzung dafür, dass Patienten mit Hochrisiko-ALL einer potenziell kurativen HSZT zugeführt werden können (78). Im Folgenden wird auf die derzeit in Deutschland leitliniengerecht durchgeführte Therapie der ALL nach Erstdiagnose und der r/r ALL eingegangen.

Erstlinienbehandlung der ALL

Die Erstlinientherapie zur Behandlung der ALL ist in drei Therapiephasen gegliedert (Abbildung 3-7):

- die Induktions-,
- die Konsolidierungs-
- und die Erhaltungstherapie.

Die einzelnen Therapiephasen sollen möglichst individuell unter Berücksichtigung der prognostischen Faktoren (siehe Abschnitt *Prognostische Faktoren vor der Erstlinientherapie*) an die medizinischen Bedürfnisse des einzelnen Patienten angepasst werden (42). Die Therapie ist dabei abhängig vom Risikoprofil (Hoch- oder Standardrisiko) des Patienten. Grundsätzlich werden hierbei konventionelle Chemotherapeutika sowohl als Monotherapie als auch als Kombinationstherapie verabreicht (23, 46, 69). Dabei ist das Erreichen einer Remission das primäre Ziel der Induktionstherapie, da dies eine Grundvoraussetzung für ein Langzeitüberleben bzw. eine Heilung der betroffenen Patienten ist (23). Die Konsolidierungs- und Erhaltungstherapie dienen der Aufrechterhaltung der Remission. Dabei sollte als zusätzliche Konsolidierungstherapie (nach Erreichen einer Remission durch die Erstlinientherapie) eine HSZT bei Hochrisiko-Patienten erfolgen.



Abbildung 3-7: Darstellung der Therapieabschnitte während der ALL-Erstlinientherapie

Quelle (42)

Behandlung adulter ALL-Patienten mit Philadelphia-Chromosom (Ph^+ ALL)

Das Philadelphia-Chromosom ist mit einem Anteil von 20 % bis 30 % die am häufigsten auftretende genetische Aberration bei ALL-Patienten (14, 48, 49, 67, 68), deren Vorhandensein mit einer schlechteren Prognose assoziiert ist (siehe Abschnitt *Prognostische Faktoren vor der Erstlinientherapie*) (9, 46, 96, 110). Die Behandlung der Ph^+ ALL-Patienten unterscheidet sich grundlegend von der Therapie der Ph^- ALL-Patienten. Bei erwachsenen Ph^+ ALL-Patienten ist aufgrund des Vorhandenseins der BCR-ABL-Tyrosinkinase die Behandlung mit TKI indiziert (15, 52, 73). Ph^+ ALL-Patienten werden schon initial gezielt mit einem TKI alleine oder (zumeist) in Kombination mit einer intensiven Chemotherapie behandelt (23, 46).

Durch den Einsatz von TKI hat sich die Prognose der Ph^+ ALL-Patienten maßgeblich verbessert (53, 64, 76). Aufgrund häufiger Resistenzbildung unter der Kombinationstherapie von TKI und Chemotherapie und der *a priori* bestehenden Hochrisiko-Konstellation ist es erstrebenswert, die Patienten nach Erreichen einer Remission einer (allo)HSZT zuzuführen (siehe auch *Behandlung der refraktären/rezidierten ALL*) (23, 72).

Hämatopoetische Stammzelltransplantation

In der Postremissionstherapie ist die HSZT, bei adulten ALL-Patienten ein wichtiger Bestandteil der Behandlung. Es kann eine allogene HSZT (alloHSZT; hämatopoetische Stammzellen werden einem Spender entnommen) oder eine autologe HSZT (Eigenspende hämatopoetischer Stammzellen) durchgeführt werden, wobei die autologe HSZT heutzutage kaum mehr Stellenwert bei dieser Indikation besitzt. Im Vergleich zu Standardrisikopatienten, welche nach erfolgreichem Erreichen der ersten Remission weiterhin mit konventioneller Chemotherapie behandelt werden, wird in Deutschland bei Hochrisikopatienten und Ph^+ ALL-Patienten eine HSZT bei kurativem Therapieziel in erster Remission angestrebt (22, 23).

Der eigentlichen HSZT geht eine klassischerweise mit einer Kombinationschemotherapie oder einer Ganzkörperbestrahlung inklusive Chemotherapie durchgeführte Konditionierung voraus. Heutzutage wird aufgrund der Belastung der Patienten durch die Konditionierungs-Regime eine dosisreduzierte Konditionierung insbesondere bei älteren Patienten vor Durchführung einer HSZT präferiert. Primäre Ziele einer Konditionierungstherapie sind eine Verbesserung der Krankheitskontrolle durch die Hochdosistherapie sowie die Induktion einer Immunsuppression beim Empfänger, um das Anwachsen (*Engraftment*) zu sichern und damit ein Transplantatversagen zu verhindern.

Erkenntnisse aus klinischen und experimentellen Studien haben jedoch auch gezeigt, dass ein wesentlicher antileukämischer Effekt durch Spender-T-Zellen (*Graft-versus-Leukemia-Effect*) induziert wird. Daher ist eine Myeloablation im Rahmen der Konditionierungstherapie nicht zwingend für ein erfolgreiches *Engraftment* und eine langfristige Krankheitskontrolle erforderlich (22).

Trotz Beachtung aller klinischen Parameter und Bedingungen vor der Durchführung einer HSZT, kann es in Folge einer (in der Regel) protrahiert einsetzenden Reaktion des Spenderimmunsystems gegen das Gewebe des Empfängers zu einer *Graft-versus-Host-Disease* (GvHD) kommen. Die chronische GvHD kann zwischen zwei und 18 Monaten nach HSZT bei bis zu 50 % der Patienten auftreten und ist für etwa 25 % der Todesfälle nach HSZT verantwortlich. Im Gegensatz zur akuten GvHD und Infektionen, die die frühe Phase nach Transplantation verkomplizieren können, stellt die chronische GvHD die bedeutendste Langzeitkomplikation dar (2, 22).

Gemäß Schätzungen der GMALL qualifizieren sich im deutschen Versorgungskontext etwa 50 % der ALL-Patienten für eine HSZT, wovon bis zu 80 % (abhängig von der Spenderverfügbarkeit) auch transplantiert werden (36, 60).

Behandlung der refraktären/rezidierten ALL

Trotz allgemein guter Ansprechraten auf die Erstlinientherapie erreichen 8 % bis 18 % der ALL-Patienten unter Behandlung keine Remission (5, 40, 66, 91, 104). Zudem erleiden 40 % bis 50 % der Patienten nach Erreichen einer vorausgegangenen Remission ein Rezidiv der ALL-Erkrankung. Bei refraktären und rezidierten ALL-Patienten haben somit die zuvor eingesetzten Therapien versagt. Die Langzeitüberlebensraten dieser Patienten nach erneuter Therapie sind mit weniger als 10 % bis 20 % gering (23, 31, 35). Die bislang verfügbaren Behandlungsregime zur Therapie der r/r ALL-Patienten sind in ihrer therapeutisch-kurativen Wirksamkeit limitiert, was mit einem kurzen Überleben der betroffenen Patienten einhergeht (Tabelle 3-6) (33). Das Hauptziel der Therapie der r/r ALL-Patienten ist demnach das (erneute) Erreichen einer kompletten Remission, um im Anschluss eine potenziell kurative HSZT durchführen zu können (23, 35, 69). Derzeit ist eine HSZT die einzige Therapieoption, die eine reelle Wahrscheinlichkeit für eine Kuration für erwachsene r/r ALL-Patienten bieten kann.

Tabelle 3-6: Übersicht der Wirksamkeit der bisher bei r/r ALL eingesetzten Chemotherapie-Regime

Literatur	Therapie	Remissionsrate	Gesamtüberleben	
			nach 1 Jahr	nach 5 Jahren
Thomas <i>et al.</i> 1999 (102)	Ara-C/HDara-C/VP/VAD/CVAD/HCVAD/DNR/DNR+VP (DOP)/IDA+ ara-C/MOPP/CHOP-Bleo	31 %	24 %	3 %
Fielding <i>et al.</i> 2007 (31)	Gemäß UKALL12/ECOG E2993 Protokoll (96)	k. A.	22 %	7 %
Tavernier <i>et al.</i> 2007 (101)	Prednison/Vincristin/Cyclophosphamid/DNR/IDA (27, 104)	44 %	k. A.	7 %
O'Brien <i>et al.</i> 2008 (74)	VAD/HCVAD/ara-C Kombinationen/MTX+ L-Asparaginase Kombinationen/andere	18 %	0 % - 33 %	k. A.
Oriol <i>et al.</i> 2010 (75)	DOP/Vincristin/ ara-C/MTX/Dexamethason/ L-Asparaginase/ Cyclophosphamid/Teniposid/ Mercaptopurin	45 %	24 %	10 %
Gökbuget <i>et al.</i> 2012 (41)	Dexamethason+Prednison/Cyclophosphamid/MTX/Vincristin+ Vindesin/DNR/ L-Asparaginase/G-CSF/ara-C/ 6Mercaptopurin/VP16/ Adriamycin/Thioguanin/VM26/IDA/Fludarabin/Ifosfamid/ Cladribin ^a	33 % - 42 %	k. A.	0 % ^b bis 38 % ^c 25 % ^d
Gökbuget <i>et al.</i> 2016 (37)	Alle verordneten Chemotherapie-Regime inklusive Palliativ-medikation waren erlaubt ^e	11 % - 40 %	25 % ^f - 50 ^g	11 % ^f - 23 % ^g

a: Angaben gemäß Registereinträgen zu NCT00199056 und NCT00198991; GMALL Studien 06/99 und 07/03

b: Überlebenswahrscheinlichkeit für r/r Patienten ohne HSZT nach 1 Jahr

c: Überlebenswahrscheinlichkeit für r/r Patienten mit HSZT nach 3 Jahren

d: Überlebenswahrscheinlichkeit für Patienten mit Rezidiv während oder nach Chemotherapie

e: Patienten, die in den zugrunde liegenden Studien mit Blinatumomab behandelt wurden, wurden bei der Auswertung ausgeschlossen. Nicht in allen Datenbanken waren die individuellen *Salvage*-Therapien gelistet (37).

f: Überlebenswahrscheinlichkeit für Patienten nach erster *Salvage*-Therapie ohne HSZT, nach einem, respektive 3 Jahren

g: Überlebenswahrscheinlichkeit für Patienten nach erster *Salvage*-Therapie mit HSZT, nach einem, respektive 3 Jahren (Abbildung 4 (37))

Ara-C: Cytarabin; CHOP-Bleo: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison mit Bleomycin; CVAD: VAD plus Cyclophosphamid; DNR: Daunorubicin; DOP: DNR plus VP; G-CSF: *Granulocyte-Colony Stimulating Factor*; GMALL: *German Multicenter Study Group for Adult ALL*; HCVAD: Hyperfraktioniertes CVAD; HD-araC: Hochdosis Cytarabin; HSZT: Hämatopoetische Stammzelltransplantation; IDA: Idarubicin; k. A.: keine Angaben; MOPP: Mechlorethamin, Vincristin; Procarbazine und Prednison; MTX: Methotrexat; VAD: Vincristin, Daunorubicin und Dexamethason; VP: Vincristin und Prednison

Derzeit gibt es in Deutschland und auch international keine standardisierte Therapie für adulte Patienten mit r/r ALL. Bei einem Rezidiv wird zunächst eine intensive Kombinationschemotherapie (*Salvage*-Therapie) durchgeführt, bei späten Rezidiven können Teile der initialen Therapie ggf. wiederholt werden, um (erneut) eine Remission zu erreichen (35).

Patienten mit frühen Rezidiven, oder bei denen die *Salvage*-Regime unwirksam sind, werden nach Möglichkeit im Rahmen klinischer Studien behandelt (35). Bei den Therapieentscheidungen zur Behandlung der r/r ALL werden verschiedene Faktoren wie das Alter des Patienten, der Subtyp der Erkrankung, das Stadium der Erkrankung, die Dauer der ersten Remission sowie die Expression möglicher zellulärer Zielstrukturen der Leukämiezellen berücksichtigt, um eine bestmögliche, patientenbezogene Therapie durchzuführen (23, 35, 37).

Intensive Polychemotherapeutika-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 Zellen 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 (39, 47, 50). Zudem erhöhen konventionelle Chemotherapeutika durch die Hemmung zellulärer Reparationsvorgänge, wie z. B. des Immunsystems, das Risiko an Infektionen zu erkranken (39, 47).

Die Mehrzahl an ALL-Patienten, die bereits während oder kurz nach intensiver Chemotherapie ein Rezidiv der Erkrankung erlitten hat, ist ebenfalls resistent gegenüber anderen Chemotherapien (37, 41). Daher besteht bei Patienten mit r/r ALL ein hoher Bedarf an alternativen medikamentösen Therapien, die effektiv (Erreichen einer Remission) und zielgerichtet wirken und den Patienten weniger belasten.

Zielgerichtete Therapie der r/r ALL

Die Voraussetzung für die Wirksamkeit einiger neuer Arzneistoffe für die Therapie der r/r ALL ist das Vorhandensein bestimmter zellulärer Strukturen (Biomarker) der Leukämiezellen (54). Für immunologisch-aktive Medikamente gilt, dass deren Wirkung von der Expression bestimmter Oberflächenantigene der Zielzellen abhängig ist (54, 59, 65, 86). Im Fall von Inotuzumab Ozogamicin ist die Expression des Oberflächenmoleküls CD22, welches bei über 90 % der ALL-Fälle exprimiert wird, auf malignen B-Vorläuferzellen (Expressionsgrad > 90 % (86)) wichtig für die gezielte Wirksamkeit und dem damit einhergehenden Ansprechen des Patienten auf die Behandlung. Das Vorliegen der Zielstruktur hat daher einen maßgeblichen Einfluss auf den Therapieerfolg und damit auf den weiteren Krankheitsverlauf (56, 57, 92, 107). Biomarkerbasierte Therapien stellen die Basis für eine individualisierte, zielgerichtete Behandlung der r/r ALL dar. Ein Vorteil einer zielgerichteten r/r ALL-Therapie im Vergleich zu den konventionellen *Salvage*-Regimen ist eine hohe Wirkungsspezifität bei vertretbarer systemischer Toxizität. Hinzu kommt, dass es sich bei den zielgerichteten Therapien meist um Mono- und nicht um Kombinationstherapien handelt wie es häufig bei den konventionellen Chemotherapien der Fall ist (Tabelle 3-6).

Seit dem 23.11.2015 ist in Deutschland Blinatumomab (BLINCYTO®), ein bispezifisches T-Zell-verstärkendes Antikörperkonstrukt ohne Zytostatikum, zur Behandlung von Patienten mit Ph- r/r B-Vorläufer ALL zugelassen. Blinatumomab wirkt zielgerichtet auf CD19-positive Lymphoblasten und führt somit zu einer Induktion der Apoptose in den Zielzellen (4).

Während der Therapie der r/r ALL, sowohl mit konventionellen Chemotherapie-Regimen als auch mit neuen zielgerichteten Arzneimitteln, wird das therapeutische Ansprechen dauerhaft überwacht.

Dies ist für die Feststellung des Remissions-Status und für eine kontinuierliche Therapieoptimierung erforderlich (35). Das Erreichen einer stabilen Remission nach Versagen von einer Erstlinientherapie oder *Salvage*-Therapie ist eine relevante Voraussetzung und damit von entscheidender Bedeutung für die Durchführung einer erfolgreichen HSZT, welche für r/r ALL-Patienten derzeit die einzige potenziell kurative und somit beste Therapieoption darstellt (31, 33, 37, 41).

Charakterisierung der Zielpopulation

Trotz Remissionsraten von bis zu 90 % bei adulten ALL-Patienten nach intensiver Erstlinientherapie, ist das Gesamtüberleben der betroffenen Patienten mit einer Langzeitüberlebensrate von etwa 20 % bis 45 % gering (10, 34, 58, 74). Dies liegt zum einen daran, dass die Erstlinientherapie bei einigen der adulten ALL-Patienten nicht oder nur unvollständig wirkt und diese somit unter einer refraktären ALL leiden. Zum anderen erleidet rund die Hälfte der ALL-Patienten mit vorausgegangener Remission ein Rezidiv (30). Der Krankheitsverlauf der r/r ALL bei Erwachsenen ist in den meisten Fällen fulminant und führt im Mittel unbehandelt innerhalb von drei bis viereinhalb Monaten zum Tod (74, 75). Das 3-Jahres-Gesamtüberleben beläuft sich nach Erreichen einer Remission und Erhalt einer HSZT auf bis zu max. 38 %. Mit wenigen Ausnahmen ist ohne HSZT die Prognose von diesen Patienten infaust (31, 37, 40, 41, 75, 102). Derzeit ist eine HSZT der einzige potenziell kurative Therapieansatz für die betroffenen Patienten (10, 31, 33, 37, 41). Diese kann jedoch meist erst nach (erneutem) Erreichen einer kompletten Remission durchgeführt werden. Daher ist das angestrebte Ziel bei der Behandlung adulter r/r ALL-Patienten das (erneute) Erreichen einer kompletten Remission (23, 35).

Die Inotuzumab Ozogamicin-Zielpopulation besteht gemäß der zugelassenen Indikation aus Patienten mit B-Vorläufer ALL, 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 bezüglich des Ph-Status der Patienten. Sowohl Ph⁺ als auch Ph⁻ Patienten mit einer r/r B-Vorläufer ALL können mit Inotuzumab Ozogamicin behandelt werden.

Die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation und deren Herleitung, basierend auf der Prävalenz und Inzidenz der Grunderkrankung, wird in den Abschnitten 3.2.3 und 3.2.4 dargestellt.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei im Überblick, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Inotuzumab Ozogamicin ist indiziert bei r/r B-Vorläufer ALL und erhielt am 7. Juni 2013 den Status eines Arzneimittels zur Behandlung eines seltenen Leidens, EU/3/13/1127 (20, 21). Der *Orphan Drug* Status eines Arzneimittels berücksichtigt neben der Seltenheit auch den Schweregrad der Erkrankung sowie den Mangel an alternativen Behandlungsoptionen. Daher impliziert bereits der *Orphan Drug* Status von Inotuzumab Ozogamicin den hohen Bedarf an neuen Therapieoptionen im zugrunde liegenden Indikationsgebiet. Aufgrund des hohen ungedeckten therapeutischen Bedarfs der Zielpopulation wurde Inotuzumab Ozogamicin von der *Food and Drug Administration* (FDA) der Status *Breakthrough Therapy* zuerkannt (32).

Die r/r ALL ist eine seltene, aggressive Krankheit, die mit einem schnellen Krankheitsverlauf, einer durch die Symptomatik und Therapie starken Beeinträchtigung der Lebensqualität sowie einer sehr kurzen Überlebenszeit der betroffenen Patienten einhergeht (10, 23, 29, 34, 51, 69).

Derzeit sind keine effektiven, medikamentösen Therapieoptionen verfügbar, die *per se* zu einer Heilung der Erkrankung führen (37, 41, 101). Die aktuell einzig potenziell kurative Option in der Therapie der r/r ALL mit reeller respektiver Wahrscheinlichkeit ist das Durchführen einer HSZT, sofern ein geeigneter Spender vorhanden ist und zuvor eine (erneute) Remission der ALL erzielt worden ist. Derzeit werden Patienten mittels hoch dosierten Chemotherapie- oder Bestrahlungstherapie-basierten Konditionierungen auf eine HSZT vorbereitet (22, 42). Ziel dabei ist es, das gesamte Knochenmark und idealerweise auch alle Leukämiezellen zu eradizieren, um die Wahrscheinlichkeit einer GvHD zu minimieren (22). Dieses Vorgehen stellt eine sehr hohe körperliche Belastung für die oftmals schon sehr geschwächten Patienten dar.

Die klinisch relevante Voraussetzung für die Durchführung einer HSZT ist das (erneute) Erreichen einer kompletten Remission der betroffenen Patienten (10, 23, 31, 33, 35, 41, 69). Das Haupttherapieziel bei der Behandlung der adulten r/r ALL ist somit das schnelle und effektive Erreichen einer kompletten Remission, um anschließend möglichst eine potenziell kurative HSZT durchführen zu können. Allerdings sind die derzeitigen Therapieoptionen zur Behandlung der adulten r/r ALL, wie z. B. *Salvage*-Therapien mit Kombinationen verschiedener Chemotherapie-Regime und weitere im Anwendungsgebiet zugelassene Arzneimittel, neben den oben beschriebenen Toxizitäten (47), vor allem mit einer limitierten therapeutischen Wirkung assoziiert, da sie die Remissionsraten und anschließend die HSZT-Raten, nicht wesentlich erhöhen (31, 37, 41, 55, 74, 75, 101, 102).

Dadurch sind die Behandlungsoptionen der r/r ALL stark begrenzt. Darüber hinaus werden die eingesetzten Chemotherapie-Regime meist nach komplizierten Protokollen verabreicht, welche oftmals, genauso wie die schweren Nebenwirkungen der *Salvage*-Chemotherapien, eine lange therapeutische Hospitalisierung der Patienten erfordert, wie dies auch bei der Verabreichung von Blinatumomab der Fall ist (4). Die langen Krankenhausaufenthalte wiederum können die Lebensqualität der schwerstkranken Patienten nachhaltig negativ beeinflussen (100).

Auf Basis des *Status quo* der medizinischen Grundlagen der r/r ALL-Therapie können folgende Therapieziele abgeleitet werden:

Therapieziele

- Verlängerung der Überlebensdauer
- Reduktion der den Patienten belastenden Symptomatik und Verbesserung des Gesundheitszustandes
- Reduktion der Therapienebenwirkungen

Bei der Darstellung des therapeutischen Bedarfs und dessen Deckung durch Inotuzumab Ozogamicin bei der Behandlung der r/r ALL wird auf die Nutzendimensionen *Mortalität*, *Morbidität* und *Nebenwirkungen* Bezug genommen.

Mortalität

Verlängerung der Überlebensdauer

Die r/r ALL bei erwachsenen Patienten ist durch konventionelle Chemotherapien allein nur sehr selten heilbar, wodurch das Gesamtüberleben der betroffenen Patienten sehr limitiert ist (37, 41). Die Mehrzahl an ALL-Patienten, die bereits während oder kurz nach intensiver Chemotherapie ein Rezidiv der Erkrankung erlitten hat, ist ebenfalls resistent gegenüber anderen Chemotherapien (41). Alle bisher verfügbaren medikamentösen Therapiemöglichkeiten führen nur zu niedrigen Remissionsraten bei r/r ALL-Patienten und verlängern deren Überleben nicht nachweislich (Tabelle 3-6) (31, 33, 41, 74, 75, 101, 102). Für die r/r ALL-Patienten ist es durch das Fehlen effektiver Therapien umso schwerer nach Versagen einer Primär- oder *Salvage*-Therapie wieder eine Remission zu erreichen, wobei es aber gerade für diese Patientenpopulation bedeutsam ist in Remission zu sein, um ein verlängertes Gesamtüberleben zu erreichen (37).

Die derzeit einzige potenziell kurative Behandlungsoption, die bei r/r ALL-Patienten das Gesamtüberleben verlängern kann, ist eine HSZT (37, 41). Eine klinisch relevante Voraussetzung, welche ein Patient für eine HSZT erfüllen muss, ist das Erreichen einer Remission, weshalb dieser Parameter das primäre Therapieziel bei der Behandlung der r/r ALL, sowohl in nationalen als auch internationalen Leitlinien, ist (23, 35, 46, 69). Dies wird in einer retrospektiven Studie der deutschen GMALL-Studiengruppe deutlich, welche zeigte, dass das mediane Überleben von 149 Patienten, die eine alloHSZT nach *Salvage*-Chemotherapie erhielten, bei 14,7 Monaten lag. 38 % dieser Patienten lebten länger als drei Jahre (41).

Im Gegensatz dazu überlebte keiner der insgesamt 51 r/r ALL-Patienten ohne alloHSZT länger als ein Jahr. Das mediane Überleben dieser Patienten betrug lediglich 2,7 Monate (41) (Abbildung 3-8). In einer weiteren retrospektiven Studie von Gökbuget *et al.* 2016 zeigte sich ein ähnliches Bild (37). Es wurden 1096 Patienten, die nach erster *Salvage*-Therapie eine alloHSZT erhielten, in die Auswertung eingeschlossen. Das Überleben von Patienten nach Erhalt einer alloHSZT war statistisch signifikant länger als bei Patienten ohne alloHSZT, mit einem medianen Überleben von ca. 13 Monaten versus 8 Monaten.

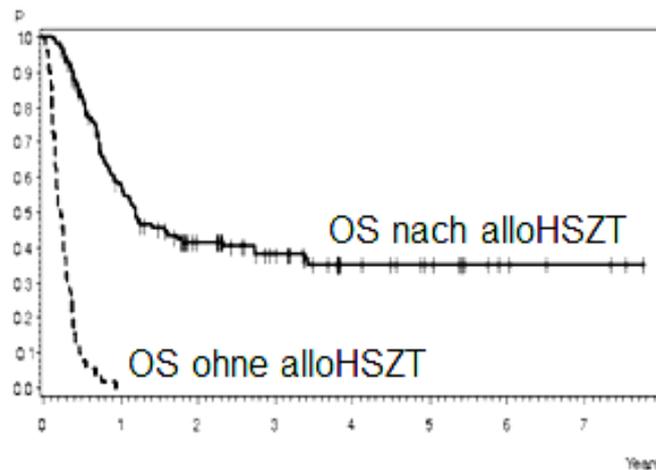


Abbildung 3-8: Gesamtüberleben von Ph- Patienten mit r/r ALL mit und ohne alloHSZT

Quelle (37, 41)

Bisher sind in Deutschland keine Therapien im Indikationsgebiet zugelassen, die den oben dargestellten Bedarf vollständig decken (Tabelle 3-6). Vor diesem Hintergrund besteht somit ein deutlicher Bedarf an medikamentösen Therapien, die effektiv wirksam sind und bei r/r ALL-Patienten eine Remission als klinische Voraussetzung zum Erhalt einer potenziell kurativen HSZT herbeiführen. Darüber hinaus besteht ein ungedeckter Bedarf an Therapien, die neben der Induktion einer hämatologischen Remission ebenfalls einen hohen Anteil an r/r ALL-Patienten mit MRD-Negativität herbeiführen können, welche maßgeblich die Prognose der Patienten verbessert (41, 101).

Der sich aus den hier genannten Aspekten ergebende therapeutische Bedarf bei Patienten mit r/r ALL, kann durch Inotuzumab Ozogamicin gedeckt werden. Inotuzumab Ozogamicin führt bei r/r ALL-Patienten nachweislich zu höheren Remissionsraten als konventionelle Chemotherapien und andere bisher im Anwendungsgebiet zugelassene Arzneimittel (31, 37, 41, 55, 74, 75, 101, 102). Folglich können diese Patienten, sofern ein HLA-kompatibler Spender vorhanden ist und auch die körperlichen Voraussetzungen zutreffen, einer HSZT zugeführt werden. Die Durchführung einer HSZT wiederum kann wesentlich zu einer verlängerten Gesamtüberlebenszeit führen (84, 85). Patienten, die mit Inotuzumab Ozogamicin behandelt wurden, weisen eine deutlich höhere HSZT-Rate auf, als Patienten nach Behandlung mit konventionellen Chemotherapie-Regimen oder auch Blinatumomab (55, 83, 85).

Hierdurch wird einem sehr hohen Anteil an Patienten, die bisher schwer zu therapieren waren, durch die Behandlung mit Inotuzumab Ozogamicin eine potentiell kurative Therapieoption ermöglicht. Dies bedeutet, dass mit Inotuzumab Ozogamicin eine im Vergleich zu bisherigen Therapien im Anwendungsgebiet höhere Transplantationsrate und ein damit verbundenes längeres Langzeitüberleben bei r/r B-Vorläufer ALL-Patienten erreicht wird (55, 83, 85).

Morbidität

Reduktion der den Patienten belastenden Symptomatik und Verbesserung des Gesundheitszustandes

Die r/r ALL ist eine schwerwiegende Erkrankung, die den Patienten sowohl physisch, als auch psychisch stark beeinträchtigt. Die physische Beeinträchtigung wird durch eine im Alltag stark einschränkende und belastende Symptomatik hervorgerufen. Die Patienten leiden unter charakteristischen Symptomen wie Müdigkeit und Erschöpfung (Fatigue-Syndrom), Leistungsminderung, Schwindel, Fieber, Infektionsneigung, sowie Blutungs- und Hämatomneigung (23). Da die Beeinträchtigung der Hämatopoese zudem eine Granulozytopenie verursacht, ist die Immunabwehr der betroffenen Patienten massiv eingeschränkt, wodurch sich schwere Infektionen manifestieren können (23), welche die häufigsten Todesursachen sind (47). In einer Studie konnte gezeigt werden, dass eine Remission mit den höchsten Nutzwerten assoziiert war (7). Dies bedeutet, dass Patienten in Remission die geringste Beeinträchtigung der Lebensqualität bzw. des Gesundheitszustandes berichteten. Die r/r ALL ist in den meisten Fällen eine fatal verlaufende Erkrankung, bei der die Langzeitüberlebensraten gering sind und eine Heilung nur in sehr seltenen Fällen möglich ist (siehe Abschnitt *Mortalität*). Die derzeit einzige potenziell kurative Therapieoption ist die HSZT. Eine erfolgsrelevante klinische Voraussetzung hierfür ist das (erneute) Erreichen einer kompletten Remission.

Neben der hämatologischen Remission ist auch die MRD-Negativität von therapeutischer Bedeutung und ermöglicht Aussagen über das Erreichen einer möglichst robusten und tiefen (molekularen) Remission. Ein positiver MRD-Status bei adulten ALL-Patienten in erster Remission ist stark mit einem Rezidiv der Erkrankung korreliert und somit prognostisch ungünstiger als ein negativer MRD-Status (12, 17, 40, 88). Untersuchungen ergaben, dass ALL-Patienten, welche eine MRD-Negativität erreichen, eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit einer anhaltenden kompletten Remission (74 % vs. 35 %) und eine höhere Überlebenswahrscheinlichkeit (80 % vs. 42 %) im Vergleich zu Patienten mit positivem MRD-Status aufwiesen (40). Auch konnte gezeigt werden, dass die MRD-Negativität in der Indikation ALL prognostisch günstig für eine langanhaltende Remission nach Erhalt einer HSZT ist. Auch sind die Rezidivraten nach der Transplantation bei Patienten, die vor Transplantation einen negativen MRD-Status aufwiesen, geringer (8, 99).

Das primäre Ziel der Therapie der r/r ALL-Patienten, die zum Zeitpunkt vor der Therapie nicht für eine HSZT geeignet sind (d. h. nicht in Remission sind), ist demnach - wie in nationalen als auch internationalen Leitlinien beschrieben - das (erneute) Erreichen einer hämatologischen Remission mit möglichst negativem MRD-Status, um anschließend für eine potenziell kurative HSZT geeignet zu sein (23, 35, 46, 69).

Dieses Therapieziel ist allerdings durch die Resistenz vieler Patienten gegenüber den konventionellen Chemotherapien, die zudem oftmals viele Nebenwirkungen hervorrufen, schwer zu erreichen. Alle bisher verfügbaren Therapiemöglichkeiten führen nur zu vergleichsweise niedrigen Remissionsraten bei r/r ALL-Patienten (11 % bis 45 %) (Tabelle 3-6) (31, 33, 41, 55, 74, 75, 101, 102). Es besteht daher der Bedarf an neuen im ambulanten Bereich einsetzbaren Therapieoptionen mit alternativen Wirkmechanismen, die effektiv bei r/r ALL-Patienten eine komplette Remission sowie eine prognostisch günstige MRD-Negativität herbeiführen, um diese Patienten einer potenziell kurativen HSZT zuführen zu können.

Der sich aus den hier genannten Aspekten ergebende therapeutische Bedarf bei Patienten mit r/r ALL kann durch Inotuzumab Ozogamicin gedeckt werden. Inotuzumab Ozogamicin führt bei r/r ALL-Patienten nachweislich zu einer höheren kompletten Remissionsrate als konventionelle Chemotherapien und weiterer im Anwendungsgebiet zugelassener Arzneimittel (31, 37, 41, 55, 74, 75, 101, 102). Diese hohe Remissionsrate unter Inotuzumab Ozogamicin ist zudem in den meisten Fällen mit einer MRD-Negativität assoziiert (84, 85). Somit ist davon auszugehen, dass deutlich mehr Patienten von einem tiefen Ansprechen mit Inotuzumab Ozogamicin, einhergehend mit einer besseren Prognose, profitieren werden.

Patienten, die vor einer Therapie mit Inotuzumab nicht für eine HSZT geeignet waren, erfüllen nach der Therapie eine relevante Voraussetzung einer HSZT zugeführt zu werden. Durch Inotuzumab Ozogamicin hat somit ein deutlich höherer Anteil an Patienten die Möglichkeit eine potenziell kurative HSZT zu erhalten, als Patienten, die mit einer Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes therapiert wurden. Folglich können diese Patienten mit den oben genannten Voraussetzungen einer HSZT zugeführt werden. Durch die Therapie mit Inotuzumab Ozogamicin wird den Patienten somit häufiger eine potenziell kurative Behandlungsoption ermöglicht als mit konventionellen Chemotherapie-Regimen.

Nebenwirkungen

Reduktion der Therapienebenwirkungen

Intensive Polychemotherapeutika-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 Zellen ab. Deshalb können bei der Therapie mit Zytostatika schwerwiegende systemische Nebenwirkungen wie Hämato-, Hepato-, Nephro- und Neurotoxizitäten auftreten, wobei gerade Hämato- und Nephrotoxizitäten regelhaft hochgradig und länger andauernd auftreten (39, 47, 50). Zudem erhöhen konventionelle Chemotherapeutika durch die Hemmung zellulärer Reparationsvorgänge, wie z. B. die des Immunsystems, das Risiko an Infektionen zu erkranken (39, 47), welche die häufigste Todesursache bei ALL-Patienten darstellen (47).

Speziell bei Patienten mit schweren Nebenwirkungen können sich die Hospitalisierungsphasen aufgrund der intensiveren therapeutischen Betreuung verlängern. Die langen Krankenhausaufenthalte können wiederum die Lebensqualität der Patienten nachhaltig negativ beeinflussen (100).

Bei r/r ALL-Patienten handelt es sich um schwerstkranken und durch die mit der Erkrankung einhergehende Symptomatik häufig stark geschwächte Patienten. Die konventionellen Chemotherapie-Regime bestehen meist aus Polychemotherapien (Tabelle 3-6) und den damit verbundenen notwendigen Begleitmedikationen zur Prävention von gängigen Therapienebenwirkungen. Je mehr Arzneimittel verabreicht werden, umso höher ist auch das Interaktionspotenzial der verschiedenen Substanzen. Auch das Risiko Nebenwirkungen auszubilden steigt an. Dies kann zu weiteren Beeinträchtigungen der Symptomatik, der Verträglichkeit und damit der Lebensqualität der r/r ALL-Patienten beitragen.

Es ergibt sich daher ein erheblicher therapeutischer Bedarf an alternativen medikamentösen Therapien, im besten Fall Monotherapien, die zielgerichtet wirken und unter Berücksichtigung der Schwere der Erkrankung ein im Vergleich zu klassischen intensiven Polychemotherapien tolerierbares bzw. günstigeres Nebenwirkungsprofil aufweisen und darüber hinaus die Hospitalisierungsrate senken.

Der sich aus den hier genannten Aspekten ergebende therapeutische Bedarf bei Patienten mit r/r ALL kann durch eine Monotherapie mit Inotuzumab Ozogamicin gedeckt werden. Durch das antikörperbasierte Design wird der zytotoxische Wirkstoff Calicheamicin zielgerichtet in maligne Lymphoblasten eingeschleust. Das Antikörper-Wirkstoff-Konjugat wird erst im Lysosom der Zielzelle gespalten, wodurch Calicheamicin intrazellulär wirkt und somit ein Abtöten von vitalen Zellen und damit assoziierte Nebenwirkungsursachen reduziert werden können. Dadurch besteht mit Inotuzumab Ozogamicin die Möglichkeit, die bei einer konventionellen Chemotherapie üblichen Nebenwirkungen zu reduzieren, wodurch die Therapie für r/r ALL-Patienten in dieser Hinsicht weniger belastend ist.

Schlussfolgerung

Die r/r ALL ist eine seltene, maligne Erkrankung des blutbildenden Systems, die in den meisten Fällen mit einem fulminanten Krankheitsverlauf, einer durch die Symptomatik und Therapie starken Beeinträchtigung der Lebensqualität und einer sehr kurzen Überlebenszeit der betroffenen Patienten einhergeht (10, 23, 29, 34, 51, 69). Bei r/r ALL-Patienten hat die primäre Behandlung mit konventionellen Chemotherapien nicht zu einer kompletten Remission geführt, oder Patienten haben nach vorherigem Erreichen einer Remission einen Erkrankungsrückfall erlitten. Das Haupttherapieziel bei der Behandlung der adulten r/r ALL ist gemäß anerkannter Leitlinien daher das schnelle und effektive Erreichen einer Remission als eine klinische relevante Voraussetzung dafür, den Patienten anschließend eine potenziell kurative HSZT und damit die Chance auf ein Langzeitüberleben ermöglichen zu können (23, 35, 46, 69). Derzeit gibt es in Deutschland und auch international keine standardisierte Therapie für adulte Patienten mit r/r ALL. Alle bisher verfügbaren Therapieoptionen (meist konventionelle Chemotherapien) in dieser Indikation führen bei hoher Toxizität nur zu niedrigen Remissionsraten und verlängern das Überleben oder verbessern die Lebensqualität von r/r ALL-Patienten nicht nachweislich (31, 33, 41, 74, 75, 101, 102). Durch das Fehlen effektiver Therapien für r/r ALL-Patienten ist es für diese umso schwerer, nach Versagen einer Primär- oder *Salvage*-Therapie wieder eine Remission zu erreichen, wobei es aber gerade für diese Patientenpopulation bedeutsam ist, eine Remission zu erreichen, um das Gesamtüberleben zu verlängern (37).

Vor diesem Hintergrund besteht ein erheblicher therapeutischer Bedarf an neuen Arzneimitteln mit alternativem Wirkmechanismus im Anwendungsgebiet der r/r B-Vorläufer ALL, der durch Inotuzumab Ozogamicin wie folgt gedeckt werden kann:

Inotuzumab Ozogamicin wirkt als Monotherapie gezielt auf maligne B-Vorläuferzellen, wodurch es zu einer raschen Abnahme der Lymphblasten und somit zu einem schnellen und effektiven Therapieansprechen kommt (Remission). Dies ermöglicht einem größeren Anteil der r/r B-Vorläufer ALL-Patienten den Erhalt einer potenziell kurativen HSZT und ein damit einhergehend verbessertes Gesamtüberleben, insbesondere ein verbessertes Langzeitüberleben.

Die hohe Spezifität der Antikörperkomponente zu malignen B-Vorläuferzellen und der dadurch gezielten Wirkung des daran gekoppelten Zytotoxins Calicheamicin innerhalb der Zielzelle führt dazu, dass die für Chemotherapien typischen Nebenwirkungen durch Inotuzumab Ozogamicin reduziert werden. Dies wiederum mindert die Belastung dieser schwerstkranken Patienten.

Zusammenfassend zeigt Inotuzumab Ozogamicin in den Nutzendimensionen *Mortalität*, *Morbidität* und *Nebenwirkungen* eine bessere Erfüllung des therapeutischen Bedarfs als konventionelle Polychemotherapien und als weitere bisher im Anwendungsgebiet zugelassene Arzneimittel (31, 37, 41, 55, 74, 75, 81-85, 101, 102).

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fach- und Gebrauchsinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Zur Prävalenz und Inzidenz der ALL, insbesondere der r/r B-Vorläufer ALL, stehen in Deutschland aktuell nur wenig aussagekräftige Angaben zur Verfügung, was u. a. durch die Seltenheit der Erkrankung und die damit einhergehenden niedrigen Fallzahlen begründet sein kann. Besonders öffentlich zugängliche Quellen, die verlässliche Aussagen zur Epidemiologie von Krebserkrankungen und im Speziellen zu der r/r B-Vorläufer ALL machen, sind kaum verfügbar.

Seit 2009 werden Daten zur Inzidenz und Prävalenz von Krebserkrankungen deutschlandweit im Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) gesammelt und öffentlich verfügbar gemacht (http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Home/homepage_node.html).

Durch das Fehlen von flächendeckenden Krebsregisterdaten aus allen Bundesländern ist die Festlegung der Inzidenz und Prävalenz der Grunderkrankung ALL für Deutschland dennoch mit Unsicherheit behaftet. Zur Erstellung der Datenbank erfasst das ZfKD regelmäßig lediglich die epidemiologischen Daten der jeweiligen bundeslandspezifischen Krebsregister. Da der Nutzen dieser Daten von deren Vollzähligkeit in der Bevölkerung abhängt, die jeweiligen Daten aber nicht für jedes Bundesland verfügbar sind, führt das ZfKD eine Vollständigkeitsschätzung bezüglich der gesamtdeutschen Bevölkerung durch. Daher beruht die Inzidenz und Prävalenz der Grunderkrankung ALL für Gesamtdeutschland maßgeblich auf Schätzungen.

In diesem Abschnitt werden zunächst allgemeine epidemiologische Aspekte zur Grunderkrankung, sowohl im nationalen als auch internationalen Kontext, erläuternd dargestellt. Im Weiteren erfolgt eine Auswertung zur Inzidenz und Prävalenz der Grunderkrankung ALL anhand von Daten des ZfKD. Basierend auf diesen Angaben wird im Anschluss die Zielpopulation für Inotuzumab Ozogamicin gemäß Zulassung für erwachsene Patienten mit r/r B-Vorläufer ALL hergeleitet.

Allgemeine epidemiologische Aspekte der ALL

Die ALL ist eine maligne Erkrankung des blutbildenden Systems, deren Gesamtinzidenz in Deutschland bei 1,1 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohnern pro Jahr liegt (23, 35). Die ALL tritt am häufigsten im Kindesalter auf, Erwachsene sind seltener betroffen (9, 23, 29, 35, 87).

Dabei weist die Inzidenz der ALL bei Kindern von ein bis vier Jahren einen Häufigkeitsgipfel mit 7,5 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner pro Jahr auf (35). In den anderen Altersgruppen ist die Inzidenz bei Adoleszenten und jungen Erwachsenen (< 20 Jahre, 1,9 Neuerkrankungen/100.000 Einwohner/Jahr) sowie bei älteren Patienten (> 65 Jahre, 1,3 bis 2,0 Neuerkrankungen/100.000 Einwohnern/Jahr) am höchsten (35).

Männer erkranken 1,4-mal häufiger an einer ALL als Frauen (23, 35). Insgesamt stellt deutschlandweit die ALL im Erwachsenenalter beim männlichen Geschlecht 8 % und beim weiblichen Geschlecht 7 % aller Leukämien (*International Classification of Disease* Version 10 (ICD-10) Kode C91-C95) dar (93, 94).

Inzidenz und Prävalenz der ALL basierend auf Angaben des ZfKDs

Auf Basis des ICD-10 Kodes für ALL (C91.0) wurden die Inzidenzen für das Jahr 2013 mittels des Berechnungstools des ZfKDs abgefragt (Datenstand: 03.11.2016) (79, 109).

Folgende Parameter wurden hierfür herangezogen:

- Suchfeld Statistik: Inzidenz
- Suchfeld Kennzahl: Fallzahlen
- Diagnose: ICD-10 Kode C91.0
- Auswahl Geschlecht: männlich und weiblich
- Auswahl Jahr: 2013 (aktuellste verfügbare Jahreszahl)
- Altersgruppe: 0 bis 85+ Jahre.

Im Jahr 2013 erkrankten in Deutschland insgesamt 974 Patienten an einer ALL, wovon 425 weiblichen und 549 männlichen Geschlechtes waren (Tabelle 3-7). Dadurch sind Männer 1,29-mal häufiger betroffen als Frauen, was geringfügig unter der Angabe der nationalen Leitlinien liegt (23, 35).

Die bimodale Verteilung, wie in den Leitlinien beschrieben, lässt sich auch in der Auswertung des ZfKDs wiederfinden (23, 35). Sowohl Kinder als auch ältere Patienten erkranken häufiger an einer ALL. In der Altersspanne der 15- bis über 85-Jährigen sind 2013 235 Frauen und 309 Männer, also insgesamt 544 Patienten, neu an einer ALL erkrankt (Tabelle 3-7). Diese Fallzahl schließt aufgrund der hinterlegten Abfragemodalitäten des ZfKDs nicht nur erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre), sondern auch adoleszente Patienten im Alter von 15 bis 17 Jahren ein.

Tabelle 3-7: Inzidenz der ALL (ICD-10 Kode: C91.0) im Bezugsjahr 2013

Inzidenz ALL (Fallzahlen)			
Alter (Jahre)	Weiblich	Männlich	Gesamt
0 - 4	113	115	228
5 - 9	46	72	118
10 - 14	31	53	84
Gesamt 0 - 14	190	240	430
15 - 19	18	55	73
20 - 24	21	22	43
25 - 29	5	16	21
30 - 34	11	11	22
35 - 39	5	14	19
40 - 44	14	16	30
45 - 49	5	24	29
50 - 54	23	19	42
55 - 59	16	23	39
60 - 64	20	20	40
65 - 69	26	20	46
70 - 74	18	17	35
75 - 79	21	29	50
80 - 84	16	11	28
> 85	16	12	27
Gesamt 15 - 85+	235	309	544
Gesamt 0 - 85+	425	549	974
Quelle: (79, 109)			

Eine Abfrage der Prävalenz der ALL ist in der Datenbank des ZfKDs nicht möglich. Auch die Veröffentlichungen des Robert-Koch Instituts (RKI) zu *Krebs in Deutschland* und dem *Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016* geben keinen Aufschluss über die ALL-Prävalenz in Deutschland (93, 94).

Da die ALL, insbesondere die r/r B-Vorläufer ALL, eine Erkrankung mit einem rapiden, oftmals tödlichen Krankheitsverlauf ist, welche zudem mit hohen Mortalitätsraten einhergeht (Abschnitte 3.2.1 und 3.2.2), ist davon auszugehen, dass die Prävalenz weitestgehend der Inzidenz entspricht. Deshalb werden zur Herleitung der Zielpopulation für den deutschen Versorgungskontext näherungsweise die inzidenten Fälle des ZfKDs als Grundlage herangezogen.

Herleitung der Anzahl der Patienten mit r/r B-Vorläufer ALL

Die Anzahl der Patienten mit r/r B-Vorläufer ALL wird anhand folgender Einschlusskriterien auf Basis der inzidenten Patientenfälle des deutschen Krebsregisters für das Jahr 2013 hergeleitet:

1. Alter: ≥ 18 Jahre
2. Anteil an Patienten mit B-Vorläufer ALL
3. Anteil an Patienten, die refraktär sind
4. Anteil an Patienten mit einer Remission nach Erstlinie
5. Anteil an Patienten, die nach Remission durch die Erstlinientherapie ein Rezidiv der Erkrankung erleiden

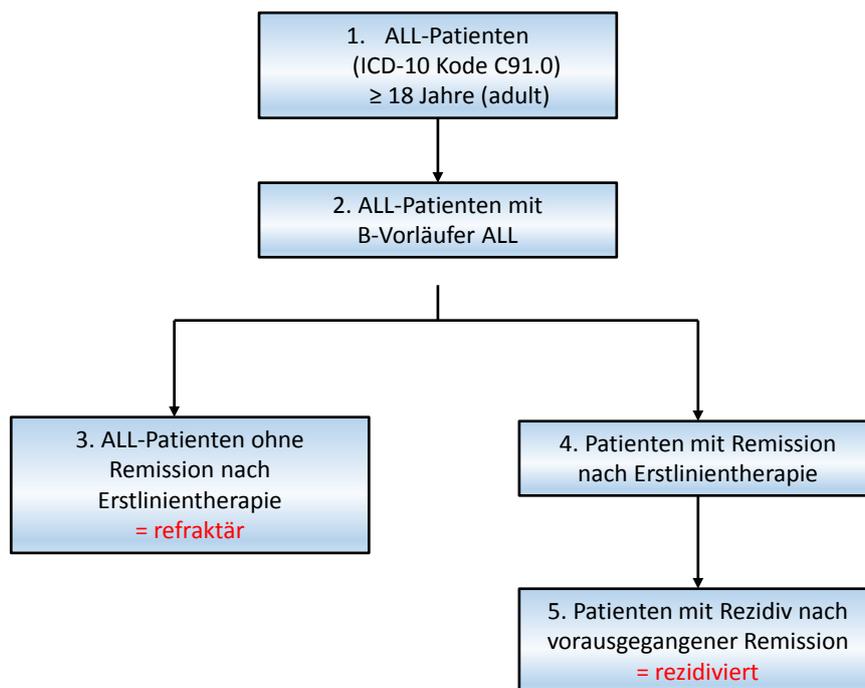


Abbildung 3-9: Flussdiagramm zur Herleitung der r/r B-Vorläufer ALL-Patienten

1. Anteil der ALL-Patienten, die ≥ 18 Jahre sind

Nach den oben genannten Abfragemodalitäten umfasst die Anzahl der 544 erwachsenen Patienten auch die 15- bis 17-Jährigen, die adolescent und somit nicht Teil der Zielpopulation gemäß Zulassung sind. Dieser Anteil wird entsprechend aus dieser Population herausgerechnet.

Da nicht davon auszugehen ist, dass die Verteilung der 15- bis 17-Jährigen mit ALL der generellen Bevölkerungsstruktur dieser Altersgruppe in Deutschland entspricht (Unterschiede hierzu gehen aus Abbildung 3-10 hervor) und der Anteil der 15- bis 17-Jährigen somit nicht direkt aus der deutschen Bevölkerungsstruktur herangezogen werden kann, wird zur Abschätzung des Anteils der 15- bis 17-Jährigen die konservative Annahme gemacht, dass die Verteilung der ALL-Fälle innerhalb der Altersgruppe der 15- bis 19-Jährigen pro Lebensjahr annähernd gleich ist (79).

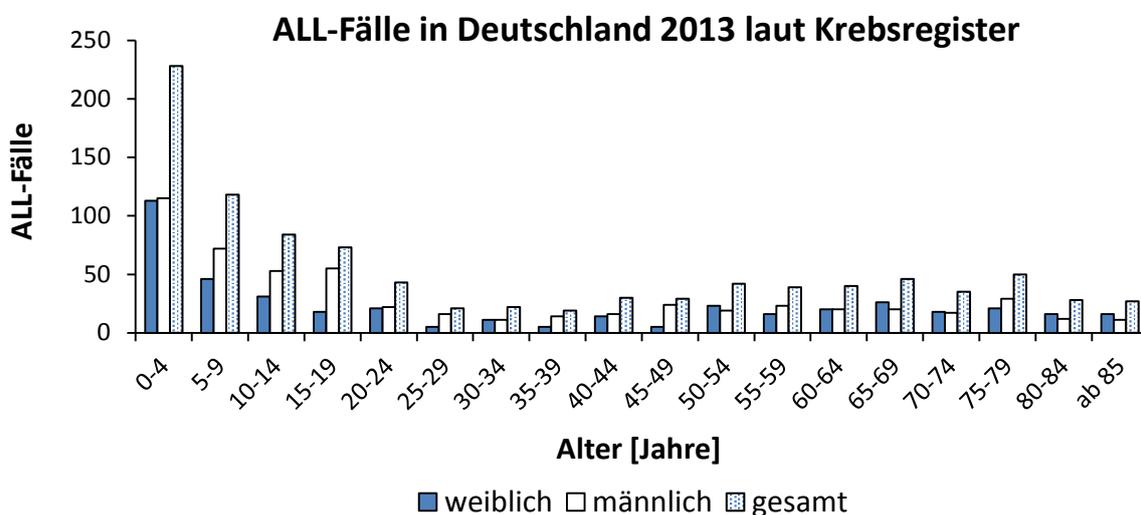
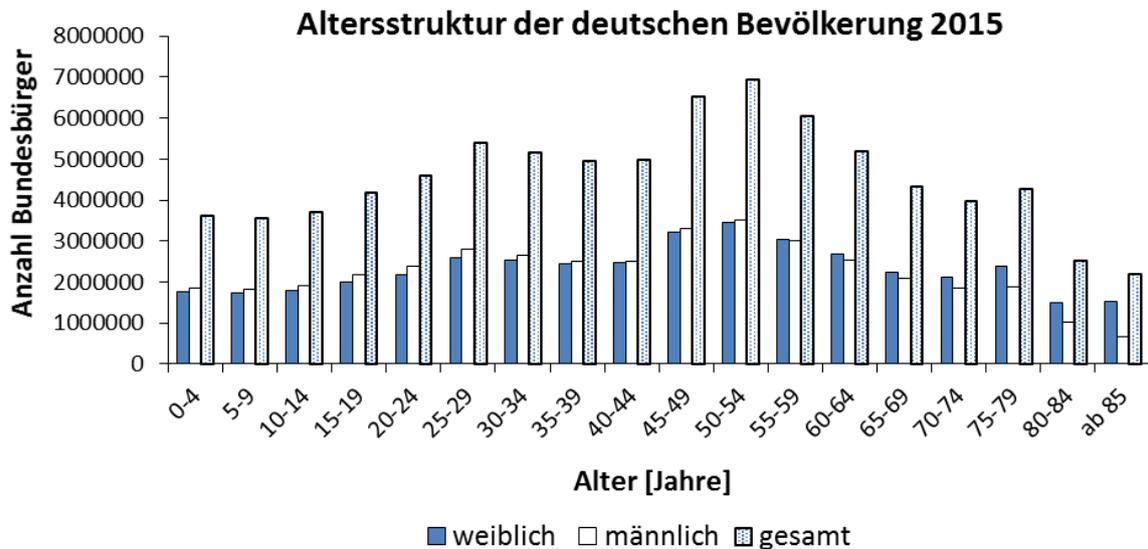
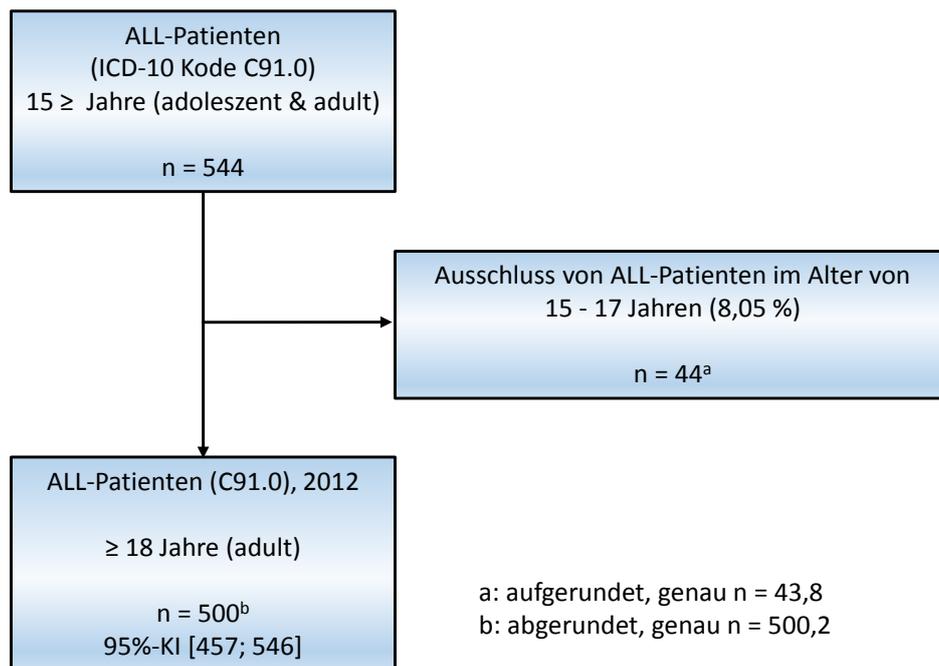


Abbildung 3-10: Vergleich der Altersverteilung der gesamtdeutschen Bevölkerung mit der altersbezogenen Verteilung der ALL-Fälle gemäß ZfKD

Quellen: (25, 109)

Die 15- bis 17-Jährigen machen demnach 60 % (3/5) der 73 Erkrankten (43,8 Fälle) der Gruppe im Alter von 15 bis 19 Jahre aus (Tabelle 3-7). Daraus ergibt sich, dass der Anteil der 15- bis 17-Jährigen an den 544 ALL-Fällen ab 15 Jahren 8,05 % (43,8/544) beträgt. Unter Abzug dieses prozentualen Anteils lässt sich somit abschätzen, dass 2013 die Anzahl der ALL-Patienten ab 18 Jahren in Deutschland näherungsweise 500 betrug. Basierend auf der Grundgesamtheit des Registers für 2013 von 482.470 neuerkrankten Krebspatienten, der Gesamtbevölkerung von 80.767.500 Einwohnern in Deutschland für das Jahr 2013 (25, 93) und der Anwendung eines 95 %-Konfidenzintervalls nach *Clopper-Pearson* ergibt sich für das Jahr 2013 eine Spanne von 457 bis 546 erwachsenen ALL-Patienten (Abbildung 3-11).



ALL: Akute lymphatische Leukämie; ICD-10 Kode C91.0: Kode für ALL; n: Anzahl der Patienten

Abbildung 3-11: Flussdiagramm zur Herleitung der Anzahl der erwachsenen ALL-Patienten (2013)

2. Anteil an Patienten mit B-Vorläufer ALL

Im Vergleich zur T-Zell-ALL (24 % bis 25 %) sind rund dreiviertel der ALL-Erkrankungen (75 % bis 76 %) gemäß der DGHO- und GMALL-Leitlinie auf die Entartung der Zellen der B-Zelllinie zurückzuführen (23, 35). Dabei bildet die B-Vorläufer ALL den größten Anteil der B-Zell-ALL, welcher insgesamt 70 % bis 72 % aller ALL-Fälle darstellt (23, 35).

3. Anteil an Patienten, die refraktär sind und 4. Anteil an Patienten, die eine Remission nach Erstlinientherapie erreichen

Durch optimierte Erstlinientherapien erreichen 82 % bis 92 % der ALL-Patienten eine Remission. Dies bedeutet im Umkehrschluss, dass 8 % bis 18 % der Patienten durch die Erstlinientherapie keine Remission erreichen und somit unter einer refraktären ALL leiden (5, 40, 66, 91, 104) (Tabelle 3-8).

Tabelle 3-8: Remissionsraten bei der Erstlinientherapie der ALL in verschiedenen europäischen Ländern

Literatur	Remissionsrate	Studienland	Studiengruppe
Annino <i>et al</i> , 2002	82 %	Italien	GIMEMA
Gökbuget <i>et al</i> , 2012	85 % - 92 %	Deutschland	GMALL
Maury <i>et al</i> , 2015	91 % - 92 %	Frankreich/Schweiz	GRAAL
Ribera <i>et al</i> , 2005	82 %	Spanien	PETHEMA
Thomas <i>et al</i> , 2004	84 %	Frankreich	LALA

Quelle: (5, 40, 66, 91, 104)
 GIMEMA: *Gruppo Italiano Malatti Ematologiche dell'Adulto*; GMALL: *German Multicenter Acute Lymphoblastic Leukemia*; GRAAL: *Group for Research on Adult Acute Lymphocytic Leukemia*; LALA: *Leucémie Aiguës Lymphoblastique dell'Adulte*; PETHEMA: *Programa para el Estudio de la Terapeutica en Hemopatia Maligna*

5. Anteil an Patienten, die nach Erreichen einer Remission durch die Erstlinientherapie ein Rezidiv der Erkrankung erleiden

Von den Patienten, die durch eine Erstlinientherapie eine Remission erreicht haben (82 % bis 92 %), erleiden 40 % bis 50 % ein Rezidiv der Erkrankung (Tabelle 3-9) und sind somit dem Anteil der rezidierten Patienten zuzuordnen (Abbildung 3-9).

Tabelle 3-9: Rezidivraten nach vorausgegangener Remission bei Patienten mit ALL

Literatur	Rezidivraten
Bassan <i>et al</i> , 2009	40 % bis 50 %
Fielding <i>et al</i> , 2007	44 %
Gökbuget <i>et al</i> , 2012	40 % bis 50 %
Thomas <i>et al</i> , 2010	40 %

Quelle: (11, 31, 40, 103)

Unter Berücksichtigung der genannten Aspekte (2. bis 4.) wurde die Anzahl an Patienten mit refraktärer B-Vorläufer ALL (Tabelle 3-10), mit rezidivierter B-Vorläufer ALL (Tabelle 3-11) sowie mit r/r B-Vorläufer ALL (Zielpopulation) hergeleitet (Tabelle 3-12). Basis hierfür ist die aus den Daten des ZfKDs unter 1. berechnete Anzahl an erwachsenen ALL Fällen für das Jahr 2013 (500 Patienten inklusive Spannen).

Tabelle 3-10: Anzahl an Patienten mit refraktärer B-Vorläufer ALL (2013)

Patienten mit	Spanne (Min bis Max)	
	n	% ^a
ALL, ≥ 18 Jahre	500 ^{b,c}	
B-Vorläufer ALL	350 bis 360 ^d	70 bis 72 ^a
refraktärer B-Vorläufer ALL nach Erstlinientherapie	28 bis 65 ^d	8 bis 18 ^a

Quelle zur Berechnung der Daten: (79, 109)

a: Angaben beziehen sich immer auf die Angaben zur Patientenpopulation der vorherigen Zeile. Der Umfang der Spannen beruht auf den Angaben der in den Tabelle 3-1 und Tabelle 3-8 genannten Quellen.

b: Ermittelte und gerundete Grundgesamtheit der Patienten ab 18 Jahren mit ALL für das Jahr 2013.

c: Da für die Grundgesamtheit der Patienten ab 18 Jahren mit ALL keine Angaben zur Berechnung einer Spanne vorhanden sind, wird die Grundgesamtheit inklusive des zugehörigen, nach *Clopper-Pearson* berechneten 95 %-igen Konfidenzintervall angegeben, welches 457 bis 546 ALL-Patienten umfasst (79).

d: Bei denen in dieser Spalte dargestellten Patientenzahlen handelt es sich um gerundete Werte basierend auf Berechnungen mittels Microsoft Excel Version 2013. Hierdurch kann es bei der händischen Nachberechnung der Daten (z. B. bei Additionen) u. U. zu Diskrepanzen kommen. Das diesen Berechnungen zugrunde liegende Excel-Dokument ist dem Dossier beigefügt (79).

ALL: Akute lymphatische Leukämie; Min: Minimum; Max: Maximum; n: Anzahl Patienten

Tabelle 3-11: Anzahl an Patienten mit rezidivierter B-Vorläufer ALL (2013)

Patienten mit	Spanne (Min bis Max)	
	n	% ^a
ALL, ≥ 18 Jahre	500 ^{b,c}	
B-Vorläufer ALL	350 bis 360 ^d	70 bis 72 ^a
Erreichen einer Remission der B-Vorläufer ALL nach Erstlinientherapie	287 bis 331 ^d	82 bis 92 ^a
rezidivierter B-Vorläufer ALL nach vorausgegangener Remission	115 bis 166 ^d	40 bis 50 ^a

Quelle zur Berechnung der Daten: (79, 109)

a: Angaben beziehen sich immer auf die Angaben zur Patientenpopulation der vorherigen Zeile. Der Umfang der Spannen beruht auf den Angaben der in den Tabelle 3-1, Tabelle 3-8 und Tabelle 3-9 genannten Quellen.

b: Ermittelte und gerundete Grundgesamtheit der Patienten ab 18 Jahren mit ALL für das Jahr 2013.

c: Da für die Grundgesamtheit der Patienten ab 18 Jahren mit ALL keine Angaben zur Berechnung einer Spanne vorhanden sind, wird die Grundgesamtheit inklusive des zugehörigen, nach *Clopper-Pearson* berechneten 95 %-igen Konfidenzintervall angegeben, welches 457 bis 546 Patienten-Fälle umfasst (79).

d: Bei denen in dieser Spalte dargestellten Patientenzahlen handelt es sich um gerundete Werte basierend auf Berechnungen mittels Microsoft Excel Version 2013. Hierdurch kann es bei der händischen Nachberechnung der Daten (z. B. bei Additionen) u. U. zu Diskrepanzen kommen. Das diesen Berechnungen zugrunde liegende Excel-Dokument ist dem Dossier beigefügt (79).

ALL: Akute lymphatische Leukämie; Min: Minimum; Max: Maximum; n: Anzahl Patienten

Tabelle 3-12: Anzahl an Patienten mit r/r B-Vorläufer ALL (2013)

Patienten mit	Spanne (Min bis Max)	
	n	% ^a
ALL, ≥ 18 Jahre	500 ^{b,c}	-
refraktärer B-Vorläufer ALL nach Erstlinientherapie	28 bis 65 ^d	6 bis 13
rezidivierter B-Vorläufer ALL nach vorausgegangener Remission	115 bis 166 ^d	23 bis 33
r/r B-Vorläufer ALL	143 bis 230^d	29 bis 46

Quelle zur Berechnung der Daten: (79, 109)

a: Angaben beziehen sich auf die Gesamtheit der adulten ALL-Patienten (n = 500). Die Prozentangaben wurden durch Pfizer selbst berechnet.

b: Ermittelte und gerundete Grundgesamtheit der Patienten ab 18 Jahren mit ALL für das Jahr 2013.

c: Da für die Grundgesamtheit der Patienten ab 18 Jahren mit ALL keine Angaben zur Berechnung einer Spanne vorhanden sind, wird die Grundgesamtheit inklusive des zugehörigen, nach *Clopper-Pearson* berechneten 95 %-igen Konfidenzintervall angegeben, welches 457 bis 546 Patienten-Fälle umfasst (79).

d: Bei denen in dieser Spalte dargestellten Patientenzahlen handelt es sich um gerundete Werte basierend auf Berechnungen mittels Microsoft Excel Version 2013. Hierdurch kann es bei der händischen Nachberechnung der Daten (z. B. bei Additionen) u. U. zu Diskrepanzen kommen. Das diesen Berechnungen zugrunde liegende Excel-Dokument ist dem Dossier beigefügt (79).

ALL: Akute lymphatische Leukämie; Min: Minimum; Max: Maximum; n: Anzahl Patienten

Für das zugelassene Anwendungsgebiet *erwachsene Patienten mit r/r B-Vorläufer ALL* ergibt sich folglich eine **Spanne von 143 bis 230 Patienten**.

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Aufgrund der unsicheren Datenlage hinsichtlich der Inzidenz und Prävalenz der ALL können lediglich Tendenzen für die Weiterentwicklung der ALL, bzw. ableitend daraus für die der r/r ALL, geschätzt werden.

Aus den Daten zur ALL-Inzidenz des ZfKDs ist ersichtlich, dass die Neuerkrankungsfälle in den Jahren 2000 bis 2013 auf einem gesamt betrachtet gleichbleibenden Niveau waren. Basierend auf diesen Angaben wurde anhand einer linearen Regression eine Tendenz für die Entwicklung der ALL in den nächsten fünf Jahren abgeschätzt (Tabelle 3-13). Aus den Daten geht hervor, dass ein geringer Rückgang der ALL-Neuerkrankungen zu erwarten ist. Explizite Daten zur r/r B-Vorläufer ALL liegen nicht vor. Analog zu den Inzidenz-Daten der Grunderkrankung ALL ist aber auch für die Zielpopulation gemäß Zulassung von einer leichten Reduktion der Fallzahlen in den nächsten fünf Jahren auszugehen.

Aufgrund der unvollständigen Datenlage ist jedoch die Abschätzung der Inzidenzentwicklung in den nächsten fünf Jahren mit einer hohen Unsicherheit behaftet.

Eine Abschätzung zur Entwicklung der Prävalenz der ALL bzw. r/r B-Vorläufer ALL konnte aus Ermangelung von Daten nicht dargestellt werden. Da die r/r B-Vorläufer ALL eine Erkrankung mit einem rapiden Krankheitsverlauf einhergehend mit hohen Mortalitätsraten ist, entspricht jedoch die Prävalenz weitestgehend der Inzidenz der Erkrankung.

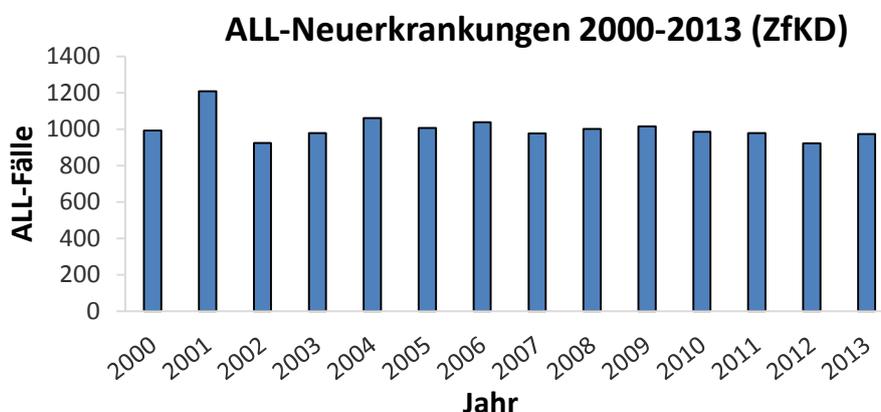


Abbildung 3-12: ALL-Neuerkrankungen der Jahre 2000 bis 2013 gemäß ZfKD

Quelle: (108)

Tabelle 3-13: Entwicklung der ALL-Neuerkrankungen in den Jahren 2009^a bis 2022

Jahr	♀/♂	weiblich	männlich	gesamt
		n	n	n
2009		444	572	1.016
2010		410	576	986
2011		429	551	980
2012		424	500	924
2013		425	549	974
2014		419	534	954
2015		415	531	947
2016		411	528	940
2017		407	526	933
2018		403	523	926
2019		398	520	919
2020		394	517	912
2021		390	515	905
2022		386	512	898

Quelle: (80, 108)

a: Dargestellt sind nur Werte ab 2009. In die lineare Regression zur Abschätzung der Fallzahlen für die Jahre 2014 - 2022 wurden die ab dem Jahr 2000 verfügbaren Werte zu den Fallzahlen der ALL-Neuerkrankungen aus dem ZfKD herangezogen (80). Die einzelnen Werte der Prognose (*kursiv*) sind gerundet. Aus diesem Grund kann die Summe aus männlichen und weiblichen Patienten von der Summe durch händische Addition der Einzelergebnisse abweichen.

n: Anzahl der Patienten; ZfKD: Zentrum für Krebsregisterdaten

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

Generell soll für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV folgende Quelle verwendet werden: Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln – (http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/Kennzahlen_und_Faustformeln_GKV_2001-2012_120903.pdf).

Gibt es Hinweise, dass sich dies in einem Krankheitsbild anders verhält, kann unter Angabe der Gründe und entsprechender Nachweise davon abgewichen werden.

Tabelle 3-14: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Inotuzumab Ozogamicin	143 bis 230 ^a	123 bis 198
<p>a: An dieser Stelle sind die Patientenzahlen basierend auf den Auswertungen des ZfKDs für das Jahr 2013 dargestellt. Durch die in Tabelle 3-13 dargestellte Fortschreibung der inzidenten ALL-Fälle, ist für das Jahr 2017 davon auszugehen, dass die Patientenzahl nicht nennenswert von der aus dem Jahr 2013 abweicht. Es ist anzunehmen, dass aufgrund des Trends zu niedrigeren ALL-Inzidenzen die Patientenzahl für das Jahr 2017 sogar geringer sein wird (siehe Abschnitt 3.2.3).</p> <p>ALL: Akute lymphatische Leukämie; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; ZfKD: Zentrum für Krebsregisterdaten</p>		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Die Herleitung der Patienten in der Zielpopulation, welche unter einer r/r B-Vorläufer ALL leiden, erfolgte auf Basis der in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Methodik (Abbildung 3-9 ff.).

Ausgehend von einer Spanne von 143 bis 230 Patienten in der Zielpopulation wird die Anzahl an GKV-Patienten hergeleitet. Die Berechnung der Anzahl an GKV-Patienten in der Zielpopulation erfolgte auf Basis des Anteils GKV-Versicherter an der deutschen Gesamtbevölkerung.

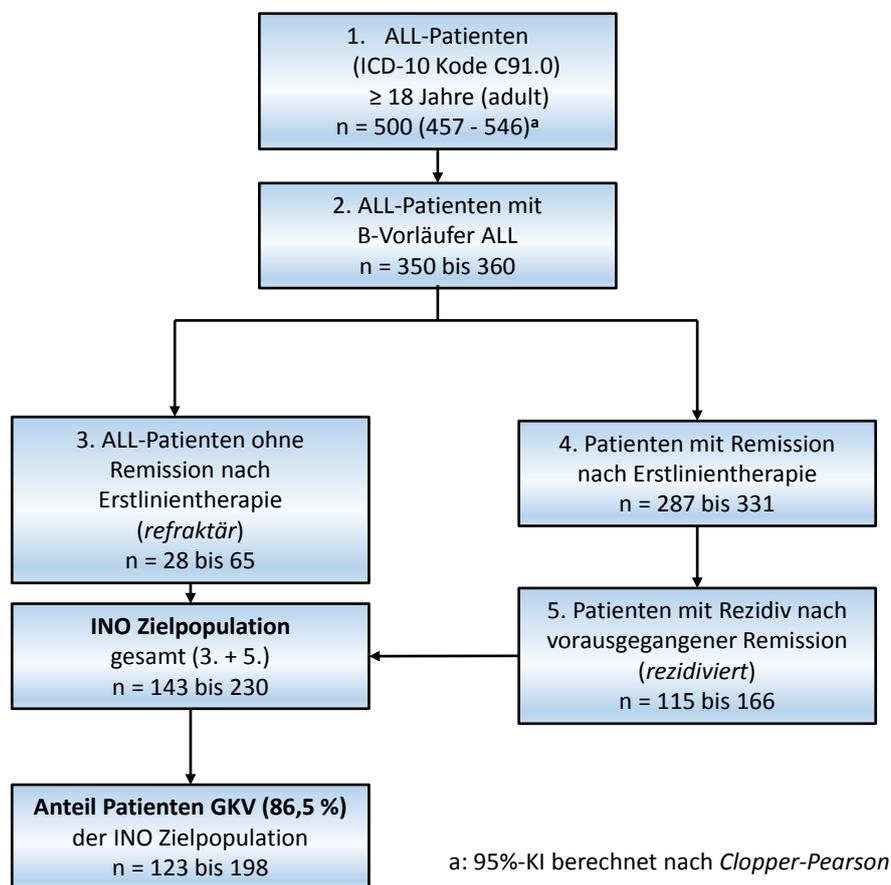
Trotz der Herleitung der Patientenzahl in der Zielpopulation auf Basis der ZfKD-Ergebnisse aus dem Jahr 2013 wurden zur Berechnung des GKV-Anteils die aktuellsten Daten der GKV-Versichertenzahlen und der Gesamtbevölkerung aus dem Bezugsjahr 2015 herangezogen.

Dies ist durch die Annahme begründet, dass sich die Anzahl an Neuerkrankungen im Anwendungsgebiet gemäß Zulassung in den letzten Jahren nur leicht geändert hat bzw. sich in den kommenden Jahren kaum verändern wird (Tabelle 3-13).

- Die Anzahl gesetzlich Versicherter wurde für das Jahr 2015 mit 70,728 Mio. Versicherten angegeben (19)
- Nach dem aktuellen *Zensus 2011* betrug die Bevölkerungszahl in Deutschland am 31.12.2015 82.175.684 Einwohner (26)

Hieraus ergibt sich ein geschätzter GKV-Anteil in Höhe von 70,728 Mio./82,176 Mio. = 86,1 % (gerundet) für das Jahr 2015 (79).

Abschließend ist davon auszugehen, dass in Deutschland **123 bis 198** GKV-Patienten für eine Behandlung mit Inotuzumab Ozogamicin in Frage kommen (Abbildung 3-13).



ALL: Akute lymphatische Leukämie; ICD-10 Kode C91.0: Kode für ALL, INO: Inotuzumab Ozogamicin

Abbildung 3-13: Flussdiagramm zur Herleitung der GKV Zielpopulation (Ergebnisse)

Quelle: (79)

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-15: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Inotuzumab Ozogamicin	Erwachsene Patienten mit Ph- oder Ph+ r/r B-Vorläufer ALL	beträchtlich	123 bis 198
ALL: Akute lymphatische Leukämie; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; r/r: rezidiert oder refraktär			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation ergibt sich aus den unter Abschnitt 3.2.3 und Abschnitt 3.2.4 aufgeführten Berechnungen zur Herleitung der Patientenpopulation gemäß Zulassung. Die Zielpopulation entspricht der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen, weshalb das in Abschnitt 4.4.3 angegebene Ausmaß des Zusatznutzens für die gesamte Zielpopulation gemäß Zulassung gilt.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an

die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Zur Erstellung der Abschnitte 3.2.1 bis 3.2.5 wurden aus der Pfizer bekannten Literatur, aus nationalen sowie internationalen Leitlinien zur Erkrankung und nach händischer Literaturrecherche im Internet relevante Quellen zur Pathophysiologie, Symptomatik, Therapie und zur Epidemiologie der Erkrankung selektiert. Für die Identifikation weiterer relevanter Quellen für die Inzidenz und Prävalenz der ALL und r/r B-Vorläufer ALL in Deutschland bzw. Europa wurde eine orientierende Literaturrecherche in Google, wie auch in Pubmed, durchgeführt. Folgende Suchstrategien einschließlich vergleichbarer Termini in Deutsch und Englisch wurden dabei verwendet: *Acute Lymphoblastic Leukaemia AND adult AND Refractory AND (OR) Relapsed AND Prevalence OR Incidence* oder *Acute Lymphoblastic Leukaemia AND Adult AND Refractory AND (OR) Relapsed AND Epidemiology*.

Stand der Informationen: 13.04.2017.

Des Weiteren wurden zur Darstellung und Berechnung der epidemiologischen Daten und zur Identifikation der GKV-Zielpopulation die Veröffentlichungen des RKI und des ZfKDs, die Daten des Deutschen Statistischen Bundesamtes sowie Informationen des Bundesministeriums für Gesundheit zum Versichertenstatus in der GKV herangezogen (19, 25, 93, 94, 108, 109).

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 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. Aderka D, Praff G, Santo M, Weinberger A, Pinkhas J. Bleeding due to thrombocytopenia in acute leukemias and reevaluation of the prophylactic platelet transfusion policy. *Am J Med Sci*. 1986;291(3):147-51.
2. Akpek G, Zahurak ML, Piantadosi S, Margolis J, Doherty J, Davidson R, et al. Development of a prognostic model for grading chronic graft-versus-host disease. *Blood*. 2001;97(5):1219-26.
3. American Cancer Society. What are the risk factors for Acute Lymphocytic Leukemia? 2016 [Access Date 11.04.2017]. Available from: <https://www.cancer.org/cancer/acute-lymphocytic-leukemia/causes-risks-prevention/risk-factors.html>.
4. Amgen Europe B.V. Fachinformation BLINCYTO® 38,5 Mikrogramm Pulver für ein Konzentrat und Lösung zur Herstellung einer Infusionslösung. Oktober 2016.
5. Annino L, Vegna ML, Camera A, Specchia G, Visani G, Fioritoni G, et al. Treatment of adult acute lymphoblastic leukemia (ALL): long-term follow-up of the GIMEMA ALL 0288 randomized study. *Blood*. 2002;99(3):863-71.

6. Appelbaum FR. Impact of Age on the Biology of Acute Leukemia. American Society of Clinical Oncology. 2005.
7. Aristides M, Barlev A, Barber B, Gijzen M, Quinn C. Population preference values for health states in relapsed or refractory B-precursor acute lymphoblastic leukemia in the United Kingdom. Health Qual Life Outcomes. 2015;13:181.
8. Bader P, Kreyenberg H, Henze GH, Eckert C, Reising M, Willasch A, et al. Prognostic value of minimal residual disease quantification before allogeneic stem-cell transplantation in relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia: the ALL-REZ BFM Study Group. J Clin Oncol. 2009;27(3):377-84.
9. Bassan R, Gatta G, Tondini C, Willemze R. Adult acute lymphoblastic leukaemia. Crit Rev Oncol Hematol. 2004;50(3):223-61.
10. Bassan R, Hoelzer D. Modern therapy of acute lymphoblastic leukemia. J Clin Oncol. 2011;29:532-43.
11. Bassan R, Spinelli O, Oldani E, Intermesoli T, Tosi M, Peruta B, et al. Improved risk classification for risk-specific therapy based on the molecular study of minimal residual disease (MRD) in adult acute lymphoblastic leukemia (ALL). Blood. 2009;113:4153-62.
12. Beldjord K, Chevret S, Asnafi V, Huguet F, Boulland ML, Leguay T, et al. Oncogenetics and minimal residual disease are independent outcome predictors in adult patients with acute lymphoblastic leukemia. Blood. 2014;123(24):3739-49.
13. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA, Gralnick HR, et al. Proposals for the classification of the acute leukaemias. French-American-British (FAB) co-operative group. Br J Haematol. 1976;33(4):451-8.
14. 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.
15. BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG. Fachinformation SPRYCEL® 20mg/50mg/80mg/100mg/140mg Filmtabletten. Juli 2016.
16. Brüggemann M, Gökbuget N, Kneba M. Acute lymphoblastic leukemia: monitoring minimal residual disease as a therapeutic principle. Semin Oncol. 2012;39(1):47-57.
17. Brüggemann M, Raff T, Flohr T, Gökbuget N, Nakao M, Droese J, et al. Clinical significance of minimal residual disease quantification in adult patients with standard-risk acute lymphoblastic leukemia. Blood. 2006;107(3):1116-23.
18. Brüggemann M, Raff T, Kneba M. Has MRD monitoring superseded other prognostic factors in adult ALL? Blood. 2012;120:4470-81.

19. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln: Stand Juni 2016. [Access Date 06.01.2017]. Available from:
https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2015Bund_Juni_2016.pdf.
20. 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.
21. 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.
22. Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation (DAG-KBT). Leitlinien zur allogenen Stammzelltransplantation. 2016.
23. 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>.
24. Deutsche Leukämie & Lymphom Hilfe e.V. (DLH). Chronische Myeloische Leukämie - Ratgeber für Patienten 26.04.2012 [Access Date 29.09.2014]. Available from:
http://www.leukaemie-hilfe.de/download-informationen.html?&tx_drblob_pi1%5BshowUid%5D=78&tx_drblob_pi1%5BbackPid%5D=86&cHash=f6e74cbde076a1ee7627b33da6fb0399.
25. Deutsches Statistisches Bundesamt (Destatis). GENESIS-Online Datenbank: Bevölkerung (Zensus) - Deutschland 2011: Datenabfrage für das Jahr 2013. [Access Date 06.01.2017]. Available from:
https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/Zensus_Geschlecht_Staatsangehoerigkeit.html;jsessionid=8F3F28803CE7DAD7126B7C1134E62681.cae4.
26. Deutsches Statistisches Bundesamt (Destatis). GENESIS-Online Datenbank: Bevölkerung (Zensus) - Deutschland 2011: Datenabfrage für das Jahr 2014. [Access Date 15.07.2016]. Available from:
https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/Zensus_Geschlecht_Staatsangehoerigkeit.html;jsessionid=8F3F28803CE7DAD7126B7C1134E62681.cae4.

27. Dombret H, Gabert J, Boiron JM, Rigal-Huguet F, Blaise D, Thomas X, et al. Outcome of treatment in adults with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia--results of the prospective multicenter LALA-94 trial. *Blood*. 2002;100(7):2357-66.
28. European Working Group for Adult Acute Lymphoblastic Leukemia (EWALL). Diagnostic and integrated work-up for the management of Acute Lymphoblastic Leukemia 2007 [Access Date 07.07.2016]. Available from: http://www.leukemia-net.org/content/leukemias/all/research/diagnostic_work_up/index_eng.html#e2951.
29. Faderl S, O'Brien S, Pui CH, Stock W, Wetzler M, Hoelzer D, et al. Adult acute lymphoblastic leukemia: concepts and strategies. *Cancer*. 2010;116(5):1165-76.
30. Fielding AK. The treatment of adults with acute lymphoblastic leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2008:381-9.
31. 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.
32. Food and Drug Administration (FDA). Breakthrough Therapy Designation for Inotuzumab Ozogamicin. 2015.
33. Forman S, Rowe J. The myth of the second remission of acute leukemia in the adult. *Blood*. 2013:1077-82.
34. Fullmer A, O'Brien S, Kantarjian H, Jabbour E. Novel therapies for relapsed acute lymphoblastic leukemia. *Curr Hematol Malig Rep*. 2009;4(3):148-56.
35. 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.
36. Gökbuget N. Aktuelle Therapie der akuten lymphatischen Leukämie des Erwachsenen. *Internist (Berl)*. 2015;56(4):344-53.
37. Gökbuget N, Dombret H, Ribera JM, Fielding AK, Advani A, Bassan R, et al. International reference analysis of outcomes in adults with B-precursor Ph-negative relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica*. 2016;101(12):1524-33.
38. Gökbuget N, Ganser A, Schlenk RF. DGHO Leitlinie Akute Leukämien. Stand August 2005. 2005.
39. Gökbuget N, Hoelzer D. Treatment of adult acute lymphoblastic leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2006:133-41.

40. Gökbuget N, Kneba M, Raff T, Trautmann H, Bartram CR, Arnold R, et al. Adult patients with acute lymphoblastic leukemia and molecular failure display a poor prognosis and are candidates for stem cell transplantation and targeted therapies. *Blood*. 2012;120(9):1868-76.
41. 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.
42. Gökbuget N., Hehn S., Wolf A. Die Akute Lymphatische Leukämie (ALL) des Erwachsenen - Wissenswerte Informationen rund um die ALL für Patienten und Angehörige. 2012;Ausgabe 11/2012
43. Hazlehurst LA, Bewry NN, Nair RR, Pinilla-Ibarz J. Signaling networks associated with BCR-ABL-dependent transformation. *Cancer Control*. 2009;16(2):100-7.
44. Holloway S, Lord K, Bethelmie-Bryan B, Shepard MW, Neely J, McLemore M, et al. Managing chronic myeloid leukemia: a coordinated team care perspective. *ClinLymphoma MyelomaLeuk*. 2012;12(2):88-93.
45. Hölzer D. Personalized medicine in adult acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica*. 2015;100(7):855-8.
46. Hölzer D, Bassan R, Dombret H, Fielding A, Ribera JM, Buske C, et al. Acute lymphoblastic leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2016.
47. Hummel HD, Topp MS, Chang ET, Chia VM, Kelsh MA, Doemland 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).
48. Hunger SP, Mullighan CG. Redefining ALL classification: toward detecting high-risk ALL and implementing precision medicine. *Blood*. 2015;125(26):3977-87.
49. 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.
50. 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.
51. Inaba H, Greaves M, Mullighan CG. Acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet*. 2013;381(9881):1943-55.
52. Incyte Biosciences UK Ltd. Fachinformation Iclusig® 45mg Filmtabletten. November 2016.

53. Jabbour E, O'Brien S, Konopleva M, Kantarjian H. New insights into the pathophysiology and therapy of adult acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*. 2015;121(15):2517-28.
54. Jabbour E, O'Brien S, Ravandi F, Kantarjian H. Monoclonal antibodies in acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2015;125(26):4010-6.
55. Kantarjian H, Stein A, Gokbuget N, Fielding AK, Schuh AC, Ribera JM, et al. Blinatumomab versus Chemotherapy for Advanced Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med*. 2017;376(9):836-47.
56. Kantarjian H, Thomas D, Jorgensen J, Jabbour E, Kebriaei P, Rytting M, et al. Inotuzumab ozogamicin, an anti-CD22-calicheamicin conjugate, for refractory and relapsed acute lymphocytic leukaemia: a phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2012;13(4):403-11.
57. Kantarjian H, Thomas D, Jorgensen J, Kebriaei P, Jabbour E, Rytting M, et al. Results of inotuzumab ozogamicin, a CD22 monoclonal antibody, in refractory and relapsed acute lymphocytic leukemia. *Cancer*. 2013;119(15):2728-36.
58. Kantarjian H, Thomas D, O'Brien S, Cortes J, Giles F, Jeha S, et al. Long-term follow-up results of hyperfractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and dexamethasone (Hyper-CVAD), a dose-intensive regimen, in adult acute lymphocytic leukemia. *Cancer*. 2004;101(12):2788-801.
59. 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.
60. Kompetenznetz Leukämie. Knochenmark oder Stammzellspende 2015 [Access Date 07.06.2017]. Available from: <https://www.kompetenznetz-leukaemie.de/content/patienten/knochenmarkspende/>.
61. Larson RA. Management of acute lymphoblastic leukemia in older patients. *Semin Hematol*. 2006;43(2):126-33.
62. Larson S, Stock W. Progress in the treatment of adults with acute lymphoblastic leukemia. *Curr Opin Hematol*. 2008;15(4):400-7.
63. Leak Bryant A, Lee Walton A, Shaw-Kokot J, Mayer DK, Reeve BB. Patient-reported symptoms and quality of life in adults with acute leukemia: a systematic review. *Oncol Nurs Forum*. 2015;42(2):E91-E101.
64. Liu-Dumlao T, Kantarjian H, Thomas DA, O'Brien S, Ravandi F. Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia: current treatment options. *Curr Oncol Rep*. 2012;14(5):387-94.
65. Mathisen MS, Jabbour E, Kantarjian HM. Treatment of adult acute lymphoblastic leukemia (ALL) with a focus on emerging investigational and targeted therapies. *Oncology (Williston Park)*. 2012;26(9):851-9.

66. Maury S, Chevret S, Thomas X, Heim D, Leguay T, Huguet F, et al. Addition of Rituximab improves the Outcome of adult Patients with CD20-positive, Ph-negative, B-Cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (BCP-ALL): Results of the randomized Graal-R 2005 Study. Poster Presentation. American Society of Hematology 57th Annual Meeting, December 5-8, 2015. 2015.
67. 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.
68. Mullighan CG. Molecular genetics of B-precursor acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Invest*. 2012;122(10):3407-15.
69. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Acute Lymphoblastic Leukemia: Version 1.2016 2016 [Access Date 04.06.2016]. Available from: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/all.pdf.
70. Nennecke A, Wienecke A, Kraywinkel K. [Leukemia incidence and survival in Germany according to current standardized categories]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2014;57(1):93-102.
71. Nicolini FE, Corm S, Le QH, Sorel N, Hayette S, Bories D, et al. Mutation status and clinical outcome of 89 imatinib mesylate-resistant chronic myelogenous leukemia patients: a retrospective analysis from the French intergroup of CML (Fi(phi)-LMC GROUP). *Leukemia*. 2006;20(6):1061-6.
72. Nicolini FE, Mauro MJ, Martinelli G, Kim DW, Soverini S, Muller MC, et al. Epidemiologic study on survival of chronic myeloid leukemia and Ph(+) acute lymphoblastic leukemia patients with BCR-ABL T315I mutation. *Blood*. 2009;114(26):5271-8.
73. Novartis Europharm Limited. Fachinformation Glivec® 100mg/400mg Filmtabletten. November 2016.
74. O'Brien S, Thomas D, Ravandi F, Faderl S, Cortes J, Borthakur G, et al. Outcome of adults with acute lymphocytic leukemia after second salvage therapy. *Cancer*. 2008;113(11):3186-91.
75. Oriol A, Vives S, Hernandez-Rivas JM, Tormo M, Heras I, Rivas C, et al. Outcome after relapse of acute lymphoblastic leukemia in adult patients included in four consecutive risk-adapted trials by the PETHEMA Study Group. *Haematologica*. 2010;95(4):589-96.
76. Ottmann OG, Wassmann B, Pfeifer H, Giagounidis A, Stelljes M, Duhrsen U, et al. Imatinib compared with chemotherapy as front-line treatment of elderly patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph+ALL). *Cancer*. 2007;109(10):2068-76.

77. Passweg JR, Tiberghien P, Cahn JY, Vowels MR, Camitta BM, Gale RP, et al. Graft-versus-leukemia effects in T lineage and B lineage acute lymphoblastic leukemia. *Bone Marrow Transplant.* 1998;21(2):153-8.
78. Pavlu J, Labopin M, Zoellner AK, Sakellari I, Stelljes M, Finke J, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for primary refractory acute lymphoblastic leukemia: A report from the Acute Leukemia Working Party of the EBMT. *Cancer.* 2017.
79. Pfizer GmbH. Daten und Berechnungen zur Inzidenz der Grunderkrankung sowie zur Herleitung der Anzahl an Patienten in der GKV-Zielpopulation. *Data on file.* 2017.
80. Pfizer GmbH. Die Entwicklung der ALL Neuerkrankungen von 2009 bis 2022 - Berechnung der Progression auf Basis der Daten vom ZfKD. *Data on file.* 2017.
81. Pfizer GmbH. Zusatzanalysen Sicherheit Part 1. 2017.
82. Pfizer GmbH. Zusatzanalysen Sicherheit Part 2. 2017.
83. Pfizer GmbH. Zusatzanalysen Wirksamkeit. 2017.
84. 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.
85. 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.
86. 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.
87. Pui CH, Robison LL, Look AT. Acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet.* 2008;371(9617):1030-43.
88. Raff T, Gökbuget N, Luschen S, Reutzel R, Ritgen M, Irmer S, et al. Molecular relapse in adult standard-risk ALL patients detected by prospective MRD monitoring during and after maintenance treatment: data from the GMALL 06/99 and 07/03 trials. *Blood.* 2007;109(3):910-5.
89. Ravandi F, Jorgensen JL, O'Brien SM, Jabbour E, Thomas DA, Borthakur G, et al. Minimal residual disease assessed by multi-parameter flow cytometry is highly prognostic in adult patients with acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol.* 2016;172(3):392-400.
90. Redaelli A, Laskin BL, Stephens JM, Botteman MF, Pashos CL. A systematic literature review of the clinical and epidemiological burden of acute lymphoblastic leukaemia (ALL). *Eur J Cancer Care (Engl).* 2005;14(1):53-62.

91. Ribera JM, Oriol A, Bethencourt C, Parody R, Hernandez-Rivas JM, Moreno MJ, et al. Comparison of intensive chemotherapy, allogeneic or autologous stem cell transplantation as post-remission treatment for adult patients with high-risk acute lymphoblastic leukemia. Results of the PETHEMA ALL-93 trial. *Haematologica*. 2005;90(10):1346-56.
92. Ricart AD. Antibody-drug conjugates of calicheamicin derivative: gemtuzumab ozogamicin and inotuzumab ozogamicin. *Clin Cancer Res*. 2011;17(20):6417-27.
93. Robert Koch Institut (RKI). Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016. 2016.
94. Robert Koch Institut (RKI) & Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. Krebs in Deutschland 2011/2012. 2015.
95. Rowe JM. Prognostic factors in adult acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol*. 2010;150(4):389-405.
96. Rowe JM, Buck G, Burnett AK, Chopra R, Wiernik PH, Richards SM, et al. Induction therapy for adults with acute lymphoblastic leukemia: results of more than 1500 patients from the international ALL trial: MRC UKALL XII/ECOG E2993. *Blood*. 2005;106(12):3760-7.
97. Schauseil S, Burak S, Engels-Schwarzlose S, Geisel R, Herzum I, Kuschak D, et al. Hämatologie Leitfaden der Medizinischen Laboratorien Düsseldorf 2012 [Access Date 03.06.2016]. Available from: <http://www.labor-duesseldorf.de/20/haematologie.pdf>.
98. Sive JI, Buck G, Fielding A, Lazarus HM, Litzow MR, Luger S, et al. Outcomes in older adults with acute lymphoblastic leukaemia (ALL): results from the international MRC UKALL XII/ECOG2993 trial. *Br J Haematol*. 2012;157(4):463-71.
99. Spinelli O, Peruta B, Tosi M, Guerini V, Salvi A, Zanotti MC, et al. Clearance of minimal residual disease after allogeneic stem cell transplantation and the prediction of the clinical outcome of adult patients with high-risk acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica*. 2007;92(5):612-8.
100. Sung L, Yanofsky R, Klaassen RJ, Dix D, Pritchard S, Winick N, et al. Quality of life during active treatment for pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Int J Cancer*. 2011;128(5):1213-20.
101. Tavernier E, Boiron JM, Huguet F, Bradstock K, Vey N, Kovacovics T, et al. Outcome of treatment after first relapse in adults with acute lymphoblastic leukemia initially treated by the LALA-94 trial. *Leukemia*. 2007;21(9):1907-14.
102. Thomas DA, Kantarjian H, Smith TL, Koller C, Cortes J, O'Brien S, et al. Primary refractory and relapsed adult acute lymphoblastic leukemia: characteristics, treatment results, and prognosis with salvage therapy. *Cancer*. 1999;86(7):1216-30.

103. Thomas DA, O'Brien S, Faderl S, Garcia-Manero G, Ferrajoli A, Wierda W, et al. Chemoimmunotherapy with a modified hyper-CVAD and rituximab regimen improves outcome in de novo Philadelphia chromosome-negative precursor B-lineage acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol.* 2010;28(24):3880-9.
104. Thomas X, Boiron JM, Huguet F, Dombret H, Bradstock K, Vey N, et al. Outcome of treatment in adults with acute lymphoblastic leukemia: analysis of the LALA-94 trial. *J Clin Oncol.* 2004;22(20):4075-86.
105. van Dongen JJ, van der Velden VH, Bruggemann M, Orfao A. Minimal residual disease diagnostics in acute lymphoblastic leukemia: need for sensitive, fast, and standardized technologies. *Blood.* 2015;125(26):3996-4009.
106. Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, Brunning RD, Borowitz MJ, Porwit A, et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood.* 2009;114(5):937-51.
107. 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.
108. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD). Datenabfrage Inzidenz ALL C91.0 2000-2013. *Data on file.* 2016 [Access Date 04.01.2017]. Available from: http://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe2_form.html.
109. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD). Datenabfrage Inzidenz ALL C91.0 2013. *Data on file.* 2016 [Access Date 06.01.2017]. Available from: http://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe2_form.html.
110. Zuckerman T, Rowe JM. Pathogenesis and prognostication in acute lymphoblastic leukemia. *F1000Prime Rep.* 2014;6:59.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, so dass daraus in Tabellen 3-33 bis 3-35 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient und für die GKV insgesamt mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-16 bis 3-35 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-16: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)		Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Patienten mit bevorstehender HSZT	Inotuzumab Ozogamicin	Erwachsene Patienten mit r/r B-Vorläufer ALL	Zyklen	2 Zyklen ^{a,b}	3 Tage je Zyklus (Tag 1, Tag 8 und Tag 15)
				Max. 1 weiterer Zyklus ^{a,b}	
	Vergleichstherapie ^c	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nicht zutreffend
Patienten ohne bevorstehende HSZT	Inotuzumab Ozogamicin	Erwachsene Patienten mit r/r B-Vorläufer ALL	Zyklen	3 Zyklen ^{a,d}	3 Tage je Zyklus (Tag 1, Tag 8 und Tag 15)
				ggf. weitere 1-3 Zyklen ^{a,e}	
	Vergleichstherapie ^c	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nicht zutreffend

Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.

a: Der erste Zyklus dauert drei Wochen, kann aber auf vier Wochen verlängert werden, falls der Patient eine CR oder CRi erreicht und/oder um eine Erholung von etwaiger Toxizität zu ermöglichen (11).

b: 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 (11).

c: Inotuzumab Ozogamicin ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens, dessen medizinischer Zusatznutzen nach § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V durch die Zulassung als belegt gilt. Eine zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) wird nicht bestimmt, da die Bewertung *per definitionem* auf der Zulassungsstudie beruht. Daher werden an dieser Stelle nur die Angaben des zu bewertenden Arzneimittels dargestellt.

d: Patienten, die innerhalb von drei Zyklen keine CR/CRi erreichen, sollten die Behandlung abbrechen (11).

e: Für Patienten ohne bevorstehende HSZT können weitere Behandlungszyklen, insgesamt bis zu max. sechs Zyklen, verabreicht werden. (11).

ALL: Akute lymphatische Leukämie; CR: Komplette Remission; CRi: Komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Regeneration; HSZT: Hämatopoetische Stammzelltransplantation; ggf: Gegebenenfalls, Max: Maximal; MRD: Minimale Resterkrankung; r/r: rezidiert oder refraktär; SGB: Sozialgesetzbuch; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe in Tabelle 3-16 bezieht sich auf die in Abschnitt 3.2.4 hergeleitete Zielpopulation *erwachsene Patienten mit r/r B-Vorläufer ALL*. Die Zielpopulation entspricht der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

Inotuzumab Ozogamicin

Die Angaben zur Therapie mit Inotuzumab Ozogamicin wurden der Fachinformation von BESPONSA® (Inotuzumab Ozogamicin) entnommen (11).

Ein Behandlungszyklus besteht, mit Ausnahme des ersten Zyklus, aus vier Wochen. Der erste Zyklus dauert drei Wochen, kann aber auf vier Wochen verlängert werden, falls der Patient eine CR oder CRi erreicht hat und/oder um eine Erholung etwaiger Toxizitäten zu ermöglichen. Inotuzumab Ozogamicin wird in drei aufgeteilten Dosierungen an Tag 1, 8 und 15 über eine einstündige intravenöse Infusion verabreicht. Die Behandlung mit Inotuzumab Ozogamicin kann überwiegend ambulant erfolgen(11).

Gemäß der Fachinformation von Inotuzumab Ozogamicin wird in zwei verschiedene Behandlungssituationen, einhergehend mit einer unterschiedlichen Anzahl an Behandlungszyklen, unterschieden. Die Anzahl der zu erhaltenden Behandlungszyklen ist dabei davon abhängig, ob dem zu behandelnden Patienten nach Erreichen aller klinischen Voraussetzungen und der individuellen Entscheidung des Arztes eine HSZT bevorsteht oder nicht (11). Wichtige relevante Voraussetzungen für den Erhalt einer HSZT sind bei Patienten mit r/r B-Vorläufer ALL das (erneute) Erreichen einer kompletten Remission, das Vorliegen eines kompatiblen Spenders sowie eine entsprechende körperliche Verfassung bzw. die Abwesenheit von respektiven Kontraindikationen.

Behandlungssituation 1

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 (Verabreichung von insgesamt maximal drei Therapiezyklen pro Patient) (11).

Behandlungssituation 2

Für Patienten ohne bevorstehende HSZT können weitere Behandlungszyklen, insgesamt bis zu maximal sechs Zyklen, verabreicht werden (Verabreichung von insgesamt bis zu maximal sechs Therapiezyklen pro Patient) (11). Patienten, die innerhalb von drei Zyklen keine CR/CRi erreichen, sollten die Behandlung abbrechen (11).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-16). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-17: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)		Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Patienten mit bevorstehender HSZT	Inotuzumab Ozogamicin	Erwachsene Patienten mit r/r B-Vorläufer ALL	Zyklen	6 ^{a,b} (2 Zyklen)
				ggf. weitere 3 ^{a,b} (max. 1 weiterer Zyklus)
	Vergleichstherapie ^d	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nicht zutreffend
Patienten ohne bevorstehende HSZT	Inotuzumab Ozogamicin	Erwachsene Patienten mit r/r B-Vorläufer ALL	Zyklen	9 ^{a,d} (3 Zyklen)
				ggf. weitere 3-9 ^{a,e} (weitere 1-3 Zyklen)
	Vergleichstherapie ^d	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nicht zutreffend
<p>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</p> <p>a: Der erste Zyklus dauert drei Wochen, kann aber auf vier Wochen verlängert werden, falls der Patient eine CR oder CRi erreicht und/oder um eine Erholung von etwaiger Toxizität zu ermöglichen (11).</p> <p>b: 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 (11).</p> <p>c: Inotuzumab Ozogamicin ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens, dessen medizinischer Zusatznutzen nach § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V durch die Zulassung als belegt gilt. Eine zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) wird nicht bestimmt, da die Bewertung <i>per definitionem</i> auf der Zulassungsstudie beruht. Daher werden an dieser Stelle nur die Angaben des zu bewertenden Arzneimittels dargestellt.</p> <p>d: Patienten, die innerhalb von drei Zyklen keine CR/CRi erreichen, sollten die Behandlung abbrechen (11).</p> <p>e: Für Patienten ohne bevorstehende HSZT können weitere Behandlungszyklen, insgesamt bis zu max. sechs Zyklen, verabreicht werden. (11).</p> <p>ALL: Akute lymphatische Leukämie; CR: Komplette Remission; CRi: Komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Regeneration; HSZT: Hämatopoetische Stammzelltransplantation; ggf: Gegebenenfalls, Max: Maximal; MRD: Minimale Resterkrankung; r/r: rezidiert oder refraktär; SGB: Sozialgesetzbuch; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie</p>				

Die Zielpopulation *erwachsene Patienten mit r/r B-Vorläufer ALL* entspricht der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

Die Anzahl der Behandlungstage pro Patient pro Jahr wurde basierend auf der Fachinformation zu Inotuzumab Ozogamicin (11) wie folgt berechnet:

Patienten mit bevorstehender HSZT (Behandlungssituation 1)

Es wird empfohlen, Inotuzumab Ozogamicin für zwei Zyklen zu verabreichen. Ein dritter Zyklus kann hierbei erwogen werden, wenn die Patienten nach zwei Zyklen keine CR oder CRi einschließlich negativer MRD erreicht haben. Die Gabe erfolgt an den Tagen 1, 8 und 15 eines jeden Zyklus. Hieraus ergibt sich eine Anzahl von sechs Behandlungstagen mit der Option auf weitere drei Behandlungstage.

Patienten ohne bevorstehende HSZT (Behandlungssituation 2)

Die Anzahl der Behandlungstage pro Patient wurde analog zur *Behandlungssituation 1* berechnet. Für Patienten, die in den ersten drei Zyklen Inotuzumab Ozogamicin erhalten, ergeben sich neun Behandlungstage. Für Patienten, die innerhalb dieser ersten drei Zyklen eine CR oder CRi erreicht haben und insgesamt bis zu sechs Therapiezyklen erhalten können, ergeben sich weitere drei bis maximal neun zusätzliche Behandlungstage.

Die Behandlung mit Inotuzumab Ozogamicin kann überwiegend ambulant erfolgen (11).

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in DDD (Defined Daily Dose) an, d.h. Anzahl DDDs pro Jahr. Zusätzlich ist die festgelegte bzw. den Berechnungen zugrundeliegende Maßeinheit der jeweiligen DDD (z. B. 10 mg) anzugeben. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-18: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)		Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<i>Patienten mit bevorstehender HSZT</i>	Inotuzumab Ozogamicin	Erwachsene Patienten mit r/r B-Vorläufer ALL	6 (2 Zyklen ^{a,f})	<u>Zyklus 1^a</u> 1,8 mg/m ² KOF ^b in 3 Gaben: Tag 1 0,8 mg/m ² KOF ^b Tag 8	<u>Jahresdurchschnittsverbrauch^d</u> <u>2 Zyklen</u> 6,2 - 6,8 mg ^e

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)		Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
				0,5 mg/m ² KOF ^b Tag 15 0,5 mg/m ² KOF ^b <u>Zyklus 2^{a,c}</u> 1,5 - 1,8 mg/m ² KOF ^b in 3 Gaben: Tag 1 0,5 - 0,8 mg/m ² KOF ^b Tag 8 0,5 mg/m ² KOF ^b Tag 15 0,5 mg/m ² KOF ^b	
			ggf. 3 (ggf. max. 1 weiterer Zyklus ^{a,f})	<u>Zyklus 3^a</u> 1,5 - 1,8 mg/m ² KOF ^b in 3 Gaben: Tag 1 0,5 - 0,8 mg/m ² KOF ^b Tag 8 0,5 mg/m ² KOF ^b Tag 15 0,5 mg/m ² KOF ^b	<u>Jahresdurchschnittsverbrauch^d</u> <u>max. 1 weiterer Zyklus</u> 0,0 mg - 3,4 mg ^e
	Vergleichstherapie ^g	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nicht zutreffend

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)		Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Patienten ohne bevorstehende HSZT	Inotuzumab Ozogamicin	Erwachsene Patienten mit r/r B-Vorläufer ALL	9 (3 Zyklen) ^{a,h}	<u>Zyklus 1^a</u> 1,8 mg/m ² KOF ^b in 3 Gaben: Tag 1 0,8 mg/m ² KOF ^b Tag 8 0,5 mg/m ² KOF ^b Tag 15 0,5 mg/m ² KOF ^b <u>Zyklus 2-3^{a,c}</u> 1,5 - 1,8 mg/m ² KOF ^b in 3 Gaben: Tag 1 0,5 - 0,8 mg/m ² KOF ^b Tag 8 0,5 mg/m ² KOF ^b Tag 15 0,5 mg/m ² KOF ^b	<u>Jahresdurchschnittsverbrauch^d</u> <u>3 Zyklen</u> 9,1 - 10,2 mg ^e
			ggf. 3 - 9 ^{a,i} (ggf. weitere 0 - 3 Zyklen)	<u>Zyklus 4 - 6^{c,i}</u> 1,5 mg/m ² KOF ^b in 3 Gaben: Tag 1 0,5 mg/m ² KOF ^b Tag 8 0,5 mg/m ² KOF ^b Tag 15 0,5 mg/m ² KOF ^b	<u>Jahresdurchschnittsverbrauch^d</u> <u>Zyklus 4 - 6</u> 0,0 mg - 8,5 mg ^{e,j}
	Vergleichstherapie ^g	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nicht zutreffend

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<p>Quelle: Die Berechnungen zu dieser Tabelle sind für die Nachvollziehbarkeit unter (7) hinterlegt.</p> <p>a: Der erste Zyklus dauert drei Wochen, kann aber auf vier Wochen verlängert werden, falls der Patient eine CR oder CRi erreicht und/oder um eine Erholung von etwaiger Toxizität zu ermöglichen (11).</p> <p>b: Der Berechnung wird eine durchschnittliche KOF von 1,89 m², errechnet nach der Dubois und Dubois Formel (2), zugrunde gelegt (Angaben des durchschnittlichen Körpergewichtes und der Körpergröße basieren auf dem Mikrozensus 2013 (1)).</p> <p>c: Nach Erreichen einer CR oder CRi wird gemäß Fachinformation empfohlen, die verabreichte Dosis von Inotuzumab Ozogamicin auf 1,5 mg/m² KOF pro Zyklus (je 0,5 mg/m² an den Behandlungstagen 1, 8 und 15) zu reduzieren (11).</p> <p>d: Zum Stand der Dossier Einreichung war noch keine DDD zu Inotuzumab Ozogamicin offiziell verfügbar.</p> <p>e: Aufgrund der verfügbaren 1 mg Einzeldosis-Durchstechflaschen (DFL) und deren bedingter Haltbarkeit nach Rekonstitution (11) wird der Verbrauch anhand der einzelnen DFL basierend auf den einzelnen Zyklen berechnet (siehe Begründungstext dieser Tabelle).</p> <p>f: 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 (11).</p> <p>g: 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 <i>per definitionem</i> auf der Zulassungsstudie beruht § 35a Abs. 1 Satz 10 Halbs. 2 SGB V. Daher werden an dieser Stelle nur die Angaben des zu bewertenden Arzneimittels dargestellt.</p> <p>h: Patienten, die innerhalb von drei Zyklen keine CR/CRi erreichen, sollten die Behandlung abbrechen (11).</p> <p>i: Für Patienten ohne bevorstehende HSZT können weitere Behandlungszyklen, insgesamt bis zu maximal sechs Zyklen, verabreicht werden (11).</p> <p>j: Zur übersichtlicheren Darstellung wurden die Mengenangaben in Milligramm des Jahresdurchschnittsverbrauchs an Inotuzumab Ozogamicin in der Tabelle gerundet gelistet. Zur Berechnung, des Jahresdurchschnittsverbrauchs, welche der Nutzenbewertung beigelegt ist (7), wurden nicht gerundete Zahlen verwendet. Daher kann es aufgrund des Rundens der Zahlen zu Diskrepanzen der Werte innerhalb der Tabelle kommen (7).</p> <p>ALL: Akute lymphatische Leukämie; CR: Komplette Remission; CRi: Komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Regeneration; DDD: <i>Defined Daily Dose</i>; DFL: Durchstechflasche(n); ggf: Gegebenenfalls; HSZT: Hämatopoetische Stammzelltransplantation; KOF: Körperoberfläche; m²: Quadratmeter; Max: Maximal; mg: Milligramm; MRD: Minimale Resterkrankung; r/r: rezidiert oder refraktär; SGB: Sozialgesetzbuch; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-18 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Der Jahresdurchschnittsverbrauch von Inotuzumab Ozogamicin wurde auf Basis der Angaben in der Fachinformation berechnet, da eine DDD hierzu aufgrund der kürzlich erteilten Zulassung noch nicht im ATC-Index von 2017 aufgeführt ist.

Für Arzneimittel, die nach Körperoberfläche (KOF) patientenindividuell dosiert werden, wird die KOF über die Formel nach Dubois und Dubois [$\text{Körpergewicht (in kg)}^{0,425} \times \text{Körpergröße (in cm)}^{0,725} \times 0,007184$] berechnet (2). Dabei wurden die Angaben des Mikrozensus 2013 zur Ermittlung der durchschnittlichen Körpergröße (172 cm) und des Körpergewichtes (76,3 kg) von Männern und Frauen über 18 Jahren berücksichtigt (1). Basierend auf diesen Angaben ergibt sich eine durchschnittliche KOF von 1,89 m².

Für den ersten Zyklus beträgt gemäß Fachinformation die empfohlene Gesamtdosis Inotuzumab Ozogamicin für alle Patienten 1,8 mg/m² KOF pro Zyklus, verabreicht in drei aufgeteilten Dosierungen an Tag 1 (0,8 mg/m² KOF), 8 (0,5 mg/m² KOF) und 15 (0,5 mg/m² KOF).

Für die darauffolgenden Zyklen beträgt die empfohlene Gesamtdosis Inotuzumab Ozogamicin für Patienten, die eine CR/ CRi erreicht haben, 1,5 mg/m² KOF pro Zyklus, verabreicht in drei aufgeteilten Dosierungen an Tag 1 (0,5 mg/m²), 8 (0,5 mg/m²) und 15 (0,5 mg/m²), bzw. 1,8 mg/m² pro Zyklus, verabreicht in drei aufgeteilten Dosierungen an Tag 1 (0,8 mg/m²), 8 (0,5 mg/m²) und 15 (0,5 mg/m²) für Patienten, die bisher keine CR oder CRi erreicht haben.

Wenn die Patienten mit bevorstehender HSZT (*Behandlungssituation 1*) nach zwei Therapiezyklen keine CR oder CRi einschließlich negativer MRD erreicht haben, kann maximal ein weiterer Therapiezyklus mit 1,5 mg/m² bis 1,8 mg/m² KOF Inotuzumab Ozogamicin erwogen werden (11).

Patienten ohne bevorstehende HSZT (*Behandlungssituation 2*), die aber innerhalb der ersten drei Therapiezyklen eine CR oder CRi erreichen, können nach Erhalt der ersten drei Therapiezyklen ggf. weitere Behandlungszyklen, insgesamt bis zu maximal sechs Zyklen, mit einer Dosierung von 1,5 mg/m² KOF Inotuzumab Ozogamicin erhalten (11). Für Patienten, die innerhalb von drei Behandlungszyklen keine Remission erreichen, wird empfohlen, die Therapie nach Zyklus 3 abubrechen.

Basierend auf diesen Angaben wird der Jahresdurchschnittsverbrauch von Inotuzumab Ozogamicin für die Behandlungssituationen pro Patient berechnet. Der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient in der jeweiligen Behandlungssituation ist in Tabelle 3-18 dargestellt. Der Jahresdurchschnittsverbrauch ergibt sich wie folgt:

Patienten mit bevorstehender HSZT (*Behandlungssituation 1*)

Der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient liegt innerhalb der ersten zwei Zyklen zwischen **6,2 bis 6,8 mg**. Über die zwei Therapiezyklen hinaus beträgt der weitere Jahresdurchschnittsverbrauch von Inotuzumab Ozogamicin **0,0 mg** (kein weiterer dritter Therapiezyklus) bis **3,4 mg** (maximal ein weiterer Zyklus, wenn der Patient nach zwei Zyklen keine CR oder CRi einschließlich negativer MRD erreicht hat) (Tabelle 3-18).

Patienten ohne bevorstehende HSZT (*Behandlungssituation 2*)

Der Jahresdurchschnittsverbrauch von Inotuzumab Ozogamicin liegt innerhalb der ersten drei Zyklen zwischen **9,1 bis 10,2 mg** und bei möglicher Behandlung mit weiteren ein bis drei Zyklen bei Erreichen einer CR oder CRi innerhalb der ersten drei Therapiezyklen zwischen weiteren **0,0 mg** (keine weitere Behandlung) bis **8,5 mg** (Behandlung mit maximal drei weiteren Zyklen) (Tabelle 3-18).

Aufgrund der begrenzten Haltbarkeit der rekonstituierten Antikörperlösung (vier Stunden bei 2°C bis 8°C (11)) ist anstatt des Milligramm-genauen Verbrauchs der Verbrauch an 1 mg Einzeldosis-Durchstechflaschen (DFL) anhand der Behandlungstage pro Zyklus zur Berechnung des Verbrauchs von Inotuzumab Ozogamicin heranzuziehen.

Pro Zyklus (Verbrauch Inotuzumab Ozogamicin: 2,8 bis 3,4 mg) ergibt sich daher ein Verbrauch pro Patient von drei (bei einer Inotuzumab Ozogamicin-Dosierung von 1,5 mg/m² KOF, wenn eine CR oder CRi vorliegt) bis vier (bei einer Inotuzumab Ozogamicin-Dosierung von 1,8 mg/m² KOF, wenn keine CR oder CRi vorliegt) Einzeldosis-DFL à 1 mg.

Die Anzahl der zu verabreichenden DFL pro Zyklus ist in folgender Tabelle 3-19 dargestellt.

Tabelle 3-19: Übersicht Verbrauch DFL Inotuzumab Ozogamicin pro Zyklus pro Patient

Zyklus	Verbrauch Inotuzumab Ozogamicin	Verbrauch DFL Inotuzumab Ozogamicin
Zyklus 1	3,4 mg	4
Zyklus 2 ^{a,b}	2,8 - 3,4 mg	3 - 4
Zyklus 3 ^{a,b,c}	2,8 - 3,4 mg	3 - 4
Zyklus 4 ^{b,d}	2,8 mg	3
Zyklus 5 ^{b,d}	2,8 mg	3
Zyklus 6 ^{b,d}	2,8 mg	3

Quelle: Die Berechnungen zu dieser Tabelle sind für die Nachvollziehbarkeit unter (7) hinterlegt.

a: 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 (11).

b: Nach Erreichen einer CR oder CRi wird gemäß Fachinformation empfohlen, die verabreichte Dosis von Inotuzumab Ozogamicin von 1,8 mg/m² KOF pro Zyklus auf 1,5 mg/m² KOF pro Zyklus (je 0,5 mg/m² an den Behandlungstagen 1, 8 und 15) zu reduzieren.

c: Patienten, die innerhalb von drei Zyklen keine CR/CRi erreichen, sollten die Behandlung abbrechen (11).

d: Für Patienten ohne bevorstehende HSZT können weitere Behandlungszyklen, insgesamt bis zu maximal sechs Zyklen, verabreicht werden (11). Diese Patienten werden nach Erreichen der Remission mit einer Inotuzumab Ozogamicin-Dosis von 1,5 mg/m² KOF pro Zyklus weiterbehandelt.

CR: Komplette Remission; CRi: Komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Regeneration; DFL: Durchstechflasche(n); HSZT: Hämatopoetische Stammzelltransplantation; KOF: Körperoberfläche; m²: Quadratmeter; mg: Milligramm; MRD: Minimale Resterkrankung

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-20 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-20: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive) in Euro			Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Inotuzumab Ozogamicin (BESPONSA®)	1 mg Pulver (1 Einzeldosis-DFL)	PZN: 12490038	16.531,95	15.589,31
Vergleichstherapie ^a	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nicht zutreffend
Quelle: (12) (Stand: 15.07.2017)				
a: 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 <i>per definitionem</i> auf der Zulassungsstudie beruht § 35a Abs. 1 Satz 10 Halbs. 2 SGB V. Daher werden an dieser Stelle nur die Angaben des zu bewertenden Arzneimittels dargestellt.				
DFL: Durchstechflasche(n); GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; mg: Milligramm; PZN: Pharmazentralnummer; SGB: Sozialgesetzbuch; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-20 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Der Apothekenverkaufspreis wurde der Lauer-Taxe (Stand: 15.07.2017) entnommen (12). Zur Berechnung der entstehenden Kosten für die GKV wurden die gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte berücksichtigt. Derzeit ist von Inotuzumab Ozogamicin (BESPONSA®) eine Packungsgröße (Einzeldosis-DFL) mit einer Wirkstärke von 1 mg/DFL auf dem Markt. Diese ist somit als die wirtschaftlichste Packungsgröße für die Berechnungen heranzuziehen.

Der Apothekenabgabepreis für BESPONSA® beträgt 16.531,95 Euro pro Einzeldosis-DFL à 1 mg (Tabelle 3-20).

Folgende Rabatte wurden berücksichtigt:

Tabelle 3-21: Angewandte Rabatte bei der Berechnung der GKV-Kosten von Inotuzumab Ozogamicin (BESPONSA®)

Inotuzumab Ozogamicin (BESPONSA®) 1 mg DFL	Kosten
Apothekenabgabepreis (AAP) inkl. MwSt.	16.531,95 €
Herstellerrabatt ^a	-940,87 €
Apothekenabschlag ^b	-1,77 €
AAP abzüglich der gesetzliche vorgeschriebenen Rabatte	<u>15.589,31 €</u>
a: 7 % auf den Herstellerabgabepreis (13.441,00 Euro) nach § 130a Abs. 1 SGB V (14. SGB V-Änderungsgesetz).	
b: Nach § 129 Abs. 2 SGB V, sowie § 130 Abs. 1 Satz 2 SGB V.	
AAP: Apothekenabgabepreis; inkl: Inklusiv; MwSt.: Mehrwertsteuer, SGB: Sozialgesetzbuch	

Es resultieren demnach für die GKV Arzneimittelkosten in Höhe von 15.589,31 Euro pro Einzeldosis-DFL à 1 mg Inotuzumab Ozogamicin.

In den Folgenden Abschnitten 3.3.4 bis 3.3.5 werden die für Inotuzumab Ozogamicin zu berechnenden Kosten zum einen als *theoretische Therapiekosten* und zum anderen als *zu erwartende Therapiekosten* dargestellt.

Die Berechnung der *theoretischen Therapiekosten* von Inotuzumab Ozogamicin erfolgt auf Basis des durch die Fachinformation vorgegebenen Arzneimittelverbrauches je Behandlungssituation ohne Berücksichtigung von Patientenanteilen.

Für die *zu erwartenden Therapiekosten* werden die relativen Patientenanteile des Inotuzumab Ozogamicin-Arms der Zulassungsstudie INO-VATE ALL herangezogen (10). Diese Anteile wurden auf Basis der Studiendaten für den jeweiligen Zyklus berechnet (7). Hierbei handelt es sich um den Anteil der Patienten des Inotuzumab Ozogamicin-Arms, differenziert nach den Behandlungssituationen, die nach der Behandlung einer HSZT zugeführt wurden oder nicht und die im jeweiligen Zyklus mindestens eine Gabe Inotuzumab Ozogamicin erhalten haben (8). Die prozentuale Patientenverteilung innerhalb der Behandlungssituationen ermöglicht, bei Berücksichtigung des in Tabelle 3-19 dargestellten DFL-Verbrauchs pro Zyklus, die durch Inotuzumab Ozogamicin im Versorgungsalltag *zu erwartenden Therapiekosten* pro Patient und für die GKV-Zielpopulation darzustellen. Da auf Basis der Studiendaten und der Behandlungssituationen nicht davon auszugehen ist, dass alle Patienten über die maximale Anzahl von Zyklen mit Inotuzumab Ozogamicin behandelt werden, werden bei den *zu erwartenden Therapiekosten* die zu erwartenden Behandlungsdauern der Patienten basierend auf den relativen Patientenanteilen pro Zyklus berücksichtigt.

Die *theoretischen* und *zu erwartenden Therapiekosten* werden jeweils für die Behandlungsszenarien:

- Szenario 1: Alle Patienten befinden sich in *Behandlungssituation 1* (mit bevorstehender HSZT im Anschluss an die Behandlung mit Inotuzumab Ozogamicin)
- Szenario 2: Alle Patienten befinden sich in *Behandlungssituation 2* (ohne bevorstehende HSZT im Anschluss an die Behandlung mit Inotuzumab Ozogamicin)

berechnet und präsentiert.

Im Nachfolgenden werden die Kurzformen der Behandlungssituationen beider Szenarien, entsprechend den Angaben der Fachinformation von Inotuzumab Ozogamicin (*Behandlungssituation 1*: Patienten mit bevorstehender HSZT; *Behandlungssituation 2*: Patienten ohne bevorstehende HSZT) verwendet (11).

Aus Tabelle 3-22 geht hervor, dass in der Zulassungsstudie 71 von 164 der Patienten des Inotuzumab Ozogamicin-Arms eine HSZT nach einer Behandlung mit Inotuzumab Ozogamicin aber vor einer Post-Induktionstherapie erhalten haben.

Im Umkehrschluss wurden 93 von 164 Patienten nach einer Behandlung mit Inotuzumab Ozogamicin aber vor einer Post-Induktionstherapie keiner HSZT zugeführt. Zudem ist in der Tabelle die Verteilung der Patienten beider Behandlungssituationen innerhalb der jeweiligen Therapiezyklen dargestellt (7).

Tabelle 3-22: Übersicht der relativen Patientenverteilung innerhalb der Behandlungsszenarien des Inotuzumab Ozogamicin-Arms der INO-VATE ALL-Studie pro Zyklus

Studie INO-VATE ALL	n/N ^a	Anteil in % ^a
Alle Patienten befinden sich in <i>Behandlungssituation 1</i> (mit bevorstehender HSZT) (N = 71) ^b		
Zyklus 1 ^b	71/71	100
Zyklus 2 ^b	61/71	85,9
Zyklus 3 ^b	36/71	50,7
Alle Patienten befinden sich in <i>Behandlungssituation 2</i> (ohne bevorstehende HSZT) (N = 93)		
Zyklus 1	93/93	100
Zyklus 2	66/93	71,0
Zyklus 3 ^{c,d}	51/93	54,8
Zyklus 4 ^d	34/93	36,6
Zyklus 5 ^d	19/93	20,4
Zyklus 6 ^d	13/93	14,0
Quelle: (8). Die Berechnungen zu dieser Tabelle sind für die Nachvollziehbarkeit unter (7) hinterlegt. a: Die Anzahl der Patienten der Behandlungsszenarien sowie die dazugehörigen relativen Patientenanteile innerhalb der einzelnen Therapiezyklen basieren auf den Patientenzahlen des Interventions-Arms der Zulassungsstudie INO-VATE ALL (7). Für alle Patienten in <i>Behandlungssituation 1</i> ist „n“ die Anzahl an Patienten, die eine HSZT erhalten haben und bis Abschluss des jeweiligen Zyklus noch mit Studienmedikation behandelt wurden. „N“ ist die Anzahl an Patienten, die insgesamt eine HSZT erhalten haben und dient als Bezugsgröße. Hieraus ergibt sich der Anteil an Patienten, die pro Zyklus mit Inotuzumab Ozogamicin behandelt wurden. Gleiches gilt für alle Patienten in der <i>Behandlungssituation 2</i> , wobei hierbei nur Patienten berücksichtigt wurden, die <u>keine</u> HSZT während der Studie erhalten haben. b: 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 (11). c: Patienten, die innerhalb von drei Zyklen keine CR/CRi erreichen, sollten die Behandlung abbrechen (11). d: Für Patienten ohne bevorstehende HSZT können weitere Behandlungszyklen, insgesamt bis zu maximal sechs Zyklen, verabreicht werden (11). CR: Komplette Remission; CRi: Komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Regeneration; HSZT: Hämatopoetische Stammzelltransplantation; MRD: Minimale Resterkrankung; n: Anzahl Patienten pro Zyklus; N: Anzahl Patienten pro Behandlungsgrenzzenario		

Neben dem *theoretischen Verbrauch* (Tabelle 3-18 und Tabelle 3-19) und den *theoretischen Behandlungskosten* (Tabellen 3-29 bis 3-34) lassen sich somit auf Basis der relativen Patientenverteilung innerhalb der Behandlungsszenarien (Anteile der Patienten pro Zyklus relativ zur Patientenanzahl in der Zielpopulation) sowohl der zu *erwartende Inotuzumab Ozogamicin-Verbrauch* als auch die dadurch entstehenden *zu erwartenden Kosten* berechnen (Tabelle 3-27, bis 3-34).

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-23 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen.

Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen.

Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Gemäß der Fachinformation zu Inotuzumab Ozogamicin fallen bei der Therapie mit diesem Wirkstoff zusätzliche GKV-Leistungen an. Diese zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen sind in folgender Übersicht (Tabelle 3-23) pro Behandlungszyklus dargestellt.

Gemäß den tragenden Gründen zum Beschluss der Nutzenbewertung von Blinatumomab (3) werden folgend nur GKV-Leistungen berücksichtigt, die „[...] entsprechend der Fach- und Gebrauchsinformation regelhafte Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen [...] (3)“, zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der Vergleichstherapie aufweisen. Es werden wie vom G-BA dargelegt, „[...] nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Ärztliche Behandlungskosten, Krankenhauskosten, für die Applikation des Arzneimittels (z. B. Infusionsbehältnisse, Infusionsbestecke), für die Kontrolle des Behandlungserfolgs bzw. des Krankheitsverlaufs, sowie für Routineuntersuchungen (z. B. regelhafte Laborleistungen wie z. B. Blutbildbestimmungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Anwendungen im Verlauf einer onkologischen Behandlung hinausgehen) anfallende Kosten sowie ärztliche Honorarleistungen werden nicht berücksichtigt.“ (3).

Tabelle 3-23: Übersicht der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) je Therapiezyklus

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.
Inotuzumab Ozogamicin	Erwachsene Patienten mit r/r B-Vorläufer ALL	Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern ^a	3 je Zyklus
Vergleichstherapie ^b	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nicht zutreffend

a: Die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern verursacht im Rahmen der Inotuzumab Ozogamicin-Therapie *Sonstige Kosten*.
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 § 35a Abs. 1 Satz 10 Halbs. 2 SGB V. Daher werden an dieser Stelle nur die Angaben des zu bewertenden Arzneimittels dargestellt.

ALL: Akute lymphatische Leukämie; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; SGB: Sozialgesetzbuch; r/r: rezidiert oder refraktär; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie

Abhängig von der Anzahl der Therapiezyklen variiert die Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr. Die Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen in Abhängigkeit von der Anzahl der Behandlungszyklen ist sowohl für Patienten mit bevorstehender HSZT als auch für Patienten ohne bevorstehende HSZT in der nachfolgenden Tabelle 3-24 dargestellt.

Tabelle 3-24: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der Therapiezyklen	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr	
<i>Patienten mit bevorstehender HSZT</i>	Inotuzumab Ozogamicin	Erwachsene Patienten mit r/r B-Vorläufer ALL	Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern ^a	3 je Zyklus	2 ^b	6
					ggf. max. 1 weiterer Zyklus ^b	ggf. weitere 0 - 3
	Vergleichstherapie ^c	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nicht zutreffend

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)		Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der Therapiezyklen	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
<i>Patienten ohne bevorstehende HSZT</i>	Inotuzumab Ozogamicin	Erwachsene Patienten mit r/r B-Vorläufer ALL	Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern ^a	3 je Zyklus	3 Zyklen ^{d,e}	9
	Vergleichstherapie ^c	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nicht zutreffend	ggf. weitere 1 - 3 Zyklen ^e	ggf. weitere 0 - 9
<p>a: Sonstige Kosten. b: 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 (11). c: 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 <i>per definitionem</i> auf der Zulassungsstudie beruht § 35a Abs. 1 Satz 10 Halbs. 2 SGB V. Daher werden an dieser Stelle nur die Angaben des zu bewertenden Arzneimittels dargestellt. d: Patienten, die innerhalb von drei Zyklen keine CR/CRi erreichen, sollten die Behandlung abbrechen (11). e: Für Patienten ohne bevorstehende HSZT können weitere Behandlungszyklen, insgesamt bis zu max. sechs Zyklen, verabreicht werden (11). ALL: Akute lymphatische Leukämie; CR: Komplette Remission; CRi: Komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Regeneration; ggf: Gegebenenfalls; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HSZT: Hämatopoetische Stammzelltransplantation; Max: Maximal; MRD: Minimale Resterkrankung; r/r: rezidiert oder refraktär; SGB: Sozialgesetzbuch; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie</p>						

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-24 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Die Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe in Tabelle 3-24 bezieht sich auf die in Abschnitt 3.2.4 hergeleitete Zielpopulation *erwachsene Patienten mit r/r B-Vorläufer ALL*. Die Zielpopulation entspricht der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

Die in Tabelle 3-24 angegebene Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen durch die Anwendung von Inotuzumab Ozogamicin orientiert sich an den Angaben der Fachinformation (11).

Sonstige Kosten

Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern

Bei Inotuzumab Ozogamicin handelt es sich um ein Präparat mit monoklonalen Antikörpern. Für die Herstellung parenteraler Zubereitungen mit monoklonalen Antikörpern ist gemäß Anlage 3 der Hilfstaxe pro applikationsfertiger Einheit ein Zuschlag von 71,00 Euro abrechnungsfähig (4).

Prämedikation

Um infusionsbedingten Reaktionen vorzubeugen wird in der Fachinformation vor der Gabe von Inotuzumab Ozogamicin eine Prämedikation mit Kortikosteroiden, Antipyretika und Antihistaminika empfohlen. Die Arzneimittel und deren Dosierungen werden nicht näher spezifiziert, sodass auf Basis der Fachinformation keine weiteren GKV-Leistungen hierzu berechnet werden können.

Für Patienten mit Lymphoblasten im peripheren Blut ($> 10.000/\text{mm}^3$) wird vor der ersten Dosis eine zytoreduktive Therapie mit einer Kombination aus Hydroxycarbamid, Kortikosteroiden und/ oder Vincristin bis zu einem peripheren Blastenanteil von $\leq 10.000/\text{mm}^3$ empfohlen. (11). Da ein Dosisregime in der Fachinformation nicht vorgegeben wird und zudem nicht alle Patienten, die mit Inotuzumab Ozogamicin behandelt werden, diese Prämedikation erhalten, wird an dieser Stelle von der Kostenberechnung der Prämedikation abgesehen.

Bei Patienten mit hoher Tumorlast werden vor Therapiebeginn eine Prämedikation zur Verringerung des Harnsäurespiegels und eine adäquate Hydratation empfohlen (11).

Es ist nicht auszuschließen, dass die Prämedikationskosten im Versorgungsalltag die Kosten der zusätzlichen GKV-Leistungen erhöhen. Da die Kosten der Prämedikationen an dieser Stelle nicht auf Grundlage der Fachinformation berechnet werden können, ist davon auszugehen, dass der berechnete Gesamtwert der zusätzlichen GKV-Leistungen potenziell eine Unterschätzung darstellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-25 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-23 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, sofern zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-25: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen - Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern ^{a,b}	71,00
Quelle: (4) a: Abrechnung über den „Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitung aus Stoffen“ (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) Anlage 3 Teil 2 Nr.6 (4) b: Sonstige Kosten. GKV: Gesetzliche Krankenversicherung	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-25 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Hilfstaxe

Für die Herstellung monoklonaler Antikörper ist gemäß Anlage 3 der Hilfstaxe pro applikationsfertiger Einheit einer parenteralen Zubereitung monoklonaler Antikörper ein Zuschlag von 71,00 Euro abrechnungsfähig (4).

Geben Sie in Tabelle 3-29 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-23 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-25 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-14 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-15 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Im Folgenden werden zunächst die durch die zusätzlichen GKV-Leistungen anfallenden Kosten pro Therapiezyklus berechnet.

Tabelle 3-26: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen - Kosten pro Einheit und Behandlungszyklus

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro	Kosten pro Behandlungszyklus in Euro ^a
Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern ^b	71,00	3 x 71,00 = 213,00
Quelle: (4) a: Die Anzahl an zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen ist für jeden Zyklus identisch und damit auch die dadurch pro Zyklus und Patient entstehenden Kosten. b: Abrechnung über den „Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitung aus Stoffen“ (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) Anlage 3 Teil 2 Nr.6 (4). GKV: Gesetzliche Krankenversicherung		

Pro Zyklus ergeben sich demnach Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in Höhe von 213,00 Euro pro Patient.

Auf Basis der Kosten für anfallende zusätzlich notwendige GKV-Leistungen lassen sich die dadurch entstehenden *theoretischen* und *zu erwartenden Kosten* pro Patient und für die GKV-Zielpopulation für die jeweiligen Behandlungsszenarien berechnen.

Um die Gesamtkosten der anfallenden zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen bezogen auf die Zielpopulation pro Zyklus für die *theoretischen Kosten* zu erhalten, wurden die Kosten je Zyklus pro Patient mit der in Abschnitt 3.2.4 hergeleiteten Zielpopulation (123 bis 198 Patienten) multipliziert. Bezüglich der *zu erwartenden Kosten* in der GKV-Zielpopulation wurden die jeweiligen Patientenanteile pro Zyklus aus der Zulassungsstudie INO-VATE ALL mit den Kosten der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient und Zyklus (213,00 Euro) multipliziert und diese anteiligen Kosten wiederum mit der Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation (123 bis 198) multipliziert (7). Die Ergebnisse zu den Behandlungsszenarien

- Szenario 1: Alle Patienten befinden sich in *Behandlungssituation 1* (mit bevorstehender HSZT)
- Szenario 2: Alle Patienten befinden sich in *Behandlungssituation 2* (ohne bevorstehende HSZT)

sind in den folgenden Tabelle 3-27 und Tabelle 3-28 dargestellt.

Tabelle 3-27: Kosten der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient und für die GKV-Zielpopulation - Alle Patienten befinden sich in *Behandlungssituation 1* (mit bevorstehender HSZT)

Studie INO-VATE ALL	Kosten GKV- Leistungen insgesamt pro Zyklus pro Patient in Euro ^a	Patientenanteil pro Zyklus ^b	Anteilige Kosten der GKV- Leistungen pro Zyklus pro Patient in Euro ^c	Kosten der GKV- Leistungen in der GKV-Zielpopulation pro Zyklus in Euro (Min - Max) ^{d,e}
<i>Theoretische Kosten</i>				
Zyklus 1 ^f	213,00	100 %	213,00	26.199,00 - 42.174,00
Zyklus 2 ^f	213,00	100 %	213,00	26.199,00 - 42.174,00
Zyklus 3 ^f	213,00	100 %	213,00	26.199,00 - 42.174,00
<i>Zu erwartende Kosten</i>				
Zyklus 1 ^f	213,00	100 %	213,00	26.199,00 - 42.174,00
Zyklus 2 ^f	213,00	85,9 %	183,00	22.509,00 - 36.234,00
Zyklus 3 ^f	213,00	50,7 %	108,00	13.284,00 - 21.384,00
Quelle: Die Berechnungen zu dieser Tabelle sind für die Nachvollziehbarkeit unter (7) hinterlegt.				
a: Die entsprechende Herleitung dieser Kosten ist den Tabellen 3-25 und 3-26 zu entnehmen.				
b: Für die zu erwartenden Kosten basiert die Anzahl der Patienten auf den dazugehörigen relativen Patientenanteilen innerhalb der einzelnen Therapiezyklen des investigativen Behandlungsarms der Zulassungsstudie INO-VATE ALL (siehe Tabelle 3-22).				
c: Zur übersichtlicheren Darstellung wurden die hier gelisteten Patientenzahlen sowie die weiteren Patientenzahlen in dieser Spalte gerundet. Die Datei mit der Berechnung und den nicht gerundeten Werten ist der Nutzenbewertung beigelegt (7).				
d: Herleitung der GKV-Zielpopulation siehe Abschnitt 3.2.4 (123 bis 198 Patienten).				
e: Zur genauen Berechnung der zu erwartenden Kosten der zusätzlichen GKV-Leistungen in der GKV-Zielpopulation wurden die nicht gerundeten Patientenzahlen verwendet, die entsprechende Datei mit den Berechnungen ist der Nutzenbewertung beigelegt (7).				
f: 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 (11).				
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; CR: Komplette Remission; CRi: Komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Regeneration; HSZT: Hämatopoetische Stammzelltransplantation; Max: Maximum; Min: Minimum; MRD: Minimale Resterkrankung				

Tabelle 3-28: Kosten der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient und für die GKV-Zielpopulation - Alle Patienten befinden sich in *Behandlungssituation 2* (ohne bevorstehende HSZT)

Studie INO-VATE ALL	Kosten GKV- Leistungen insgesamt pro Zyklus pro Patient in Euro ^a	Patientenanteil pro Zyklus ^b	Anteilige Kosten der GKV- Leistungen pro Zyklus pro Patient in Euro ^c	Kosten der GKV- Leistungen in der GKV-Zielpopulation pro Zyklus in Euro (Min - Max) ^{d,e}
<i>Theoretische Kosten</i>				
Zyklus 1	213,00	100 %	213,00	26.199,00 - 42.174,00
Zyklus 2	213,00	100 %	213,00	26.199,00 - 42.174,00
Zyklus 3 ^{f,g}	213,00	100 %	213,00	26.199,00 - 42.174,00
Zyklus 4 ^g	213,00	100 %	213,00	26.199,00 - 42.174,00
Zyklus 5 ^g	213,00	100 %	213,00	26.199,00 - 42.174,00
Zyklus 6 ^g	213,00	100 %	213,00	26.199,00 - 42.174,00
<i>Zu erwartende Kosten</i>				
Zyklus 1	213,00	100 %	213,00	26.199,00 - 42.174,00
Zyklus 2	213,00	71,0 %	151,16	18.592,84 - 29.929,94
Zyklus 3 ^{f,g}	213,00	54,8 %	116,81	14.367,19 - 23.127,68
Zyklus 4 ^g	213,00	36,6 %	77,87	9.578,13 - 15.418,45
Zyklus 5 ^g	213,00	20,4 %	43,52	5.352,48 - 8.616,19
Zyklus 6 ^g	213,00	14,0 %	29,77	3.662,23 - 5.895,29

Quelle: Die Berechnungen zu dieser Tabelle sind für die Nachvollziehbarkeit unter (7) hinterlegt.

a: Die entsprechende Herleitung dieser Kosten ist den Tabellen 3-25 und 3-26 zu entnehmen.

b: Für die zu erwartenden Kosten basiert die Anzahl der Patienten auf den dazugehörigen relativen Patientenanteilen innerhalb der einzelnen Therapiezyklen des investigativen Behandlungsarms der Zulassungsstudie INO-VATE ALL (siehe Tabelle 3-22).

c: Zur übersichtlicheren Darstellung wurden die hier gelisteten Patientenzahlen sowie die weiteren Patientenzahlen in dieser Spalte gerundet. Die Datei mit der Berechnung und den nicht gerundeten Werten ist der Nutzenbewertung beigelegt (7).

d: Herleitung der GKV-Zielpopulation siehe Abschnitt 3.2.4 (123 bis 198 Patienten).

e: Zur genauen Berechnung der zu erwartenden Kosten der zusätzlichen GKV-Leistungen in der GKV-Zielpopulation wurden die nicht gerundeten Patientenzahlen verwendet, die entsprechende Datei mit den Berechnungen ist der Nutzenbewertung beigelegt (7).

f: Patienten, die innerhalb von drei Zyklen keine CR/CRi erreichen, sollten die Behandlung abbrechen (11).

g: Für Patienten ohne bevorstehende HSZT können weitere Behandlungszyklen, insgesamt bis zu max. sechs Zyklen, verabreicht werden (11).

CR: Komplette Remission; CRi: Komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Regeneration; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HSZT: Hämatopoetische Stammzelltransplantation; Max: Maximum; Min: Minimum;

Anhand der in der Fachinformation zu Inotuzumab Ozogamicin empfohlenen Zyklanzahl für die Patienten in den betreffenden Behandlungssituationen (Tabelle 3-16) werden die entsprechenden anfallenden GKV-Zusatzkosten inklusive Spannen (Minimal- und Maximalwerte) in Tabelle 3-29 und Tabelle 3-30 für beide Behandlungsszenarien

- Szenario 1: Alle Patienten befinden sich in *Behandlungssituation 1* (mit bevorstehender HSZT)
- Szenario 2: Alle Patienten befinden sich in *Behandlungssituation 2* (ohne bevorstehende HSZT)

dargestellt (7).

Die Kosten der empfohlenen Zyklanzahl gemäß Fachinformation ergeben sich jeweils durch Addition der unteren bzw. oberen Grenzen pro Zyklus. Folgend am Beispiel der *theoretischen Kosten für zwei Zyklen in Behandlungssituation 1* (aus Tabelle 3-27 und Tabelle 3-29) verdeutlicht:

Minimum: 26.199,00 Euro + 26.199,00 Euro = 52.398,00 Euro

Maximum: 42.174,00 Euro + 42.174,00 Euro = 84.348,00 Euro

Alle Berechnungen des Abschnitts 3.3 sind für die Nachvollziehbarkeit dem Dossier beigelegt (7).

Tabelle 3-29: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen - Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt) - Alle Patienten befinden sich in *Behandlungssituation 1* (mit bevorstehender HSZT)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)		Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro ^a	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro (Min - Max) ^{b,c}
<i>Theoretische Kosten</i>	Inotuzumab Ozogamicin	Erwachsene Patienten mit r/r B-Vorläufer ALL	Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	2 Zyklen ^d	2 Zyklen
				426,00	52.398,00 - 84.348,00
				ggf. max. 1 weiterer Zyklus ^d	ggf. max. 1 weiterer Zyklus
				0,00 - 213,00	0,00 - 42.174,00
				<u>Gesamt</u>	<u>Gesamt</u>
				426,00 - 639,00	52.398,00 - 126.522,00

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)		Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV- Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro ^a	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro (Min - Max) ^{b,c}
	Vergleichs- therapie ^e	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nicht zutreffend
Zu erwartende Kosten	Inotuzumab Ozogamicin	Erwachsene Patienten mit r/r B-Vorläufer ALL	Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	2 Zyklen ^d 396,00 ggf. max. 1 weiterer Zyklus ^e 0,00 - 108,00 <u>Gesamt</u> 396,00 - 504,00	2 Zyklen 48.708,00 - 78.408,00 ggf. max. 1 weiterer Zyklus 0,00 - 21.384,00 <u>Gesamt</u> 48.708,00 - 99.792,00
	Vergleichs- therapie ^e	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nicht zutreffend

Quelle: Die Berechnungen zu dieser Tabelle sind für die Nachvollziehbarkeit unter (7) hinterlegt.

a: Die Anzahl der Patienten der Behandlungsszenarien sowie die dazugehörigen relativen Patientenanteile innerhalb der einzelnen Therapiezyklen basieren auf den Patientenzahlen des Interventions-Arms der Zulassungsstudie INO-VATE ALL (7)(Tabelle 3-22).

b: Die gesamte Patientenpopulation wurde in Abschnitt 3.2.4 hergeleitet und umfasst 123 bis 198 Patienten. Die Kosten werden bzgl. der empfohlenen Zyklenanzahl gemäß Fachinformation (11) basierend auf den Berechnungen in Tabelle 3-27 dargestellt.

c: Die Kosten an zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen werden hier entsprechend der Zyklenangabe der Fachinformation (11) und/oder der durch die Zielpopulation entstandenen Spanne mit Minimal- und Maximalwert angegeben.

d: 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 (11).

e: 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 § 35a Abs. 1 Satz 10 Halbs. 2 SGB V. Daher werden an dieser Stelle nur die Angaben des zu bewertenden Arzneimittels dargestellt.

ALL: Akute lymphatische Leukämie; CR: Komplette Remission; CRi: Komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Regeneration; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HSZT: Hämatopoetische Stammzelltransplantation; Max: Maximum; Min: Minimum; MRD: Minimale Resterkrankung; r/r: rezidiert oder refraktär; SGB: Sozialgesetzbuch; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie

Tabelle 3-30: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen - Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt) - Alle Patienten befinden sich in *Behandlungssituation 2* (ohne bevorstehende HSZT)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)		Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro (Min - Max) ^{a,b}	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro (Min - Max) ^{a,b,c}
<i>Theoretische Kosten</i>	Inotuzumab Ozogamicin	Erwachsene Patienten mit r/r B-Vorläufer ALL	Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	3 Zyklen ^e 639,00 ggf. weitere 0 - 3 Zyklen ^f 0,00 - 639,00 <u>Gesamt</u> 639,00 - 1.278,00	3 Zyklen 78.597,00 - 126.522,00 ggf. weitere 0 - 3 Zyklen 0,00 - 126.522,00 <u>Gesamt</u> 78.597,00 - 253.044,00
	Vergleichstherapie ^d	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nicht zutreffend
<i>Zu erwartende Kosten</i>	Inotuzumab Ozogamicin	Erwachsene Patienten mit r/r B-Vorläufer ALL	Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	3 Zyklen ^e 480,97 ggf. weitere 0 - 3 Zyklen ^f 0,00 - 151,16 <u>Gesamt</u> 480,97 - 632,13	3 Zyklen 59.159,03 - 95.231,61 ggf. weitere 0 - 3 Zyklen 0,00 - 29.929,94 <u>Gesamt</u> 59.159,03 - 125.161,55
	Vergleichstherapie ^d	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nicht zutreffend

Quelle: Die Berechnungen zu dieser Tabelle sind für die Nachvollziehbarkeit unter (7) hinterlegt.

a: Die Anzahl der Patienten der Behandlungsszenarien sowie die dazugehörigen relativen Patientenanteile innerhalb der einzelnen Therapiezyklen basieren auf den Patientenzahlen des Interventions-Arms der Zulassungsstudie INO-VATE ALL (7) (Tabelle 3-22).

b: Die gesamte Patientenpopulation wurde in Abschnitt 3.2.4 hergeleitet und umfasst 123 bis 198 Patienten. Die Kosten werden bzgl. der empfohlenen Zyklanzahl gemäß Fachinformation (11) basierend auf den Berechnungen in Tabelle 3-27 dargestellt. Die Kosten an zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen werden hier entsprechend der Zyklanzahl der Fachinformation (11) und/oder der durch die Zielpopulation entstandenen Spanne mit Minimal- und Maximalwert angegeben.

c: Die gesamte Patientenpopulation wurde in Abschnitt 3.2.4 hergeleitet und umfasst 123 bis 198 Patienten. Die Kosten werden bzgl. der empfohlenen Zyklanzahl gemäß Fachinformation (11) basierend auf den Berechnungen in Tabelle 3-28 dargestellt.

d: 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 § 35a Abs. 1 Satz 10 Halbs. 2 SGB V. Daher werden an dieser Stelle nur die Angaben des zu bewertenden Arzneimittels dargestellt.

e: Patienten, die innerhalb von drei Zyklen keine CR/CRi erreichen, sollten die Behandlung abbrechen (11).

f: Für Patienten ohne bevorstehende HSZT können weitere Behandlungszyklen, insgesamt bis zu max. sechs Zyklen, verabreicht werden (11).

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro (Min - Max) ^{a,b}	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro (Min - Max) ^{a,b,c}
ALL: Akute lymphatische Leukämie; CR: Komplette Remission; CRi: Komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Regeneration; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HSZT: Hämatopoetische Stammzelltransplantation; Max: Maximum; Min: Minimum; r/r: rezidiert oder refraktär; SGB: Sozialgesetzbuch; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie				

Die Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe in den Tabelle 3-29 und Tabelle 3-30 bezieht sich auf die in Abschnitt 3.2.4 hergeleitete Zielpopulation *erwachsene Patienten mit r/r B-Vorläufer ALL*. Die Zielpopulation entspricht der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-33 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-14, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-15) aus. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern soll in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Im Folgenden wird dargestellt, wie hoch die *theoretischen* und die *zu erwartenden GKV-Jahrestherapiekosten* für eine Therapie mit Inotuzumab Ozogamicin sind. Diese Kosten werden sowohl pro Patient als auch für die gesamte Zielpopulation beschrieben.

Die Bezeichnung der Zielpopulation bzw. Patientengruppe in den Tabelle 3-33 und Tabelle 3-34 bezieht sich auf die in Abschnitt 3.2.4 hergeleitete Zielpopulation *erwachsene Patienten mit r/r B-Vorläufer ALL*. Die Zielpopulation entspricht der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

Zur Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient wurde der Preis von Inotuzumab Ozogamicin abzüglich aller gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (Tabelle 3-20) mit dem errechneten Verbrauch in DFL pro Zyklus (Tabelle 3-19) multipliziert.

Um die gesamten Arzneimittelkosten bezogen auf die Zielpopulation pro Zyklus für die *theoretischen Kosten* zu erhalten, wurden die Kosten je Zyklus pro Patient mit der in Abschnitt 3.2.4 hergeleiteten Zielpopulation (123 bis 198 Patienten) multipliziert. Bezüglich der *zu erwartenden Kosten* in der GKV-Zielpopulation, wurden die jeweiligen Patientenanteile pro Zyklus aus der Zulassungsstudie INO-VATE ALL mit den anteiligen Arzneimittelkosten pro Patient und Zyklus multipliziert und diese wiederum mit der Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation (123 bis 198) multipliziert (7). Die Ergebnisse zu den Behandlungsszenarien

- Szenario 1: Alle Patienten befinden sich in *Behandlungssituation 1* (mit bevorstehender HSZT)
- Szenario 2: Alle Patienten befinden sich in *Behandlungssituation 2* (ohne bevorstehende HSZT)

sind in den folgenden Tabelle 3-31 und Tabelle 3-32 dargestellt.

Tabelle 3-31: Arzneimittelkosten pro Patient und für die GKV-Zielpopulation pro Zyklus - Alle Patienten befinden sich in *Behandlungssituation 1* (mit bevorstehender HSZT)

Zyklus	Anzahl DFL pro Zyklus ^a	Arzneimittelkosten pro Zyklus pro Patient in Euro ^b (Min - Max)	Patientenanteil pro Zyklus ^c	Anteilige Arzneimittelkosten pro Zyklus pro Patient in Euro (Min - Max) ^d	Arzneimittelkosten der GKV-Zielpopulation pro Zyklus in Euro (Min - Max) ^e
<i>Theoretische Arzneimittelkosten</i>					
Zyklus 1 ^f	4	62.357,24	100 %	62.357,24	7.669.940,52 - 12.346.733,52
Zyklus 2 ^f	3 - 4	46.767,93 - 62.357,24	100 %	46.767,93 - 62.357,24	5.752.455,39 - 12.346.733,52
Zyklus 3 ^f	3 - 4	46.767,93 - 62.357,24	100 %	46.767,93 - 62.357,24	5.752.455,39 - 12.346.733,52
<i>Zu erwartende Arzneimittelkosten</i>					
Zyklus 1 ^f	4	62.357,24	100 %	62.357,24	7.669.940,52 - 12.346.733,52
Zyklus 2 ^f	3 - 4	46.767,93 - 62.357,24	85,9 %	40.180,90 - 53.574,53	4.942.250,41 - 10.607.756,97
Zyklus 3 ^f	3 - 4	46.767,93 - 62.357,24	50,7 %	23.713,32 - 31.617,76	2.916.737,94 - 6.260.315,59
Quelle: Die Berechnungen zu dieser Tabelle sind für die Nachvollziehbarkeit unter (7) hinterlegt.					
a: Die Herleitung der <i>Anzahl DFL pro Zyklus</i> ist der Tabelle 3-19 zu entnehmen.					
b: Die Arzneimittelkosten pro Zyklus pro Patient ergeben sich aus der Multiplikation der Anzahl an DFL pro Zyklus mit den Kosten pro DFL abzüglich aller Rabatte aus Tabelle 3-20					
c: Die relativen Patientenanteile innerhalb der einzelnen Therapiezyklen basieren auf den Patientenzahlen des investigativen Behandlungsarms der Zulassungsstudie INO-VATE ALL (Tabelle 3-22) (7).					
d: Die Arzneimittelkosten pro Zyklus pro Patient ergeben sich aus der Multiplikation der Anzahl an DFL pro Zyklus mit den Kosten pro DFL abzüglich aller Rabatte aus Tabelle 3-20 multipliziert mit den relativen Patientenanteilen innerhalb der einzelnen Therapiezyklen.					
e: Herleitung der GKV-Zielpopulation siehe Abschnitt 3.2.4 (123 bis 198 Patienten).					
f: 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 (11).					
DFL: Durchstechflasche(n); CR: Komplette Remission; CRi: Komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Regeneration; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HSZT: Hämatopoetische Stammzelltransplantation; Max: Maximum; Min: Minimum; MRD: Minimale Resterkrankung					

Tabelle 3-32: Arzneimittelkosten pro Patient und für die GKV-Zielpopulation pro Zyklus - Alle Patienten befinden sich in *Behandlungssituation 2* (ohne bevorstehende HSZT)

Zyklus	Anzahl DFL pro Zyklus ^a	Arzneimittelkosten pro Zyklus pro Patient in Euro ^b (Min - Max)	Patientenanteil pro Zyklus ^c	Anteilige Arzneimittelkosten pro Zyklus pro Patient in Euro (Min - Max)	Arzneimittelkosten der GKV-Zielpopulation pro Zyklus in Euro (Min - Max) ^d
<i>Theoretische Arzneimittelkosten</i>					
Zyklus 1	4	62.357,24	100 %	62.357,24	7.669.940,52 - 12.346.733,52
Zyklus 2	3 - 4	46.767,93 - 62.357,24	100 %	46.767,93 - 62.357,24	5.752.455,39 - 12.346.733,52
Zyklus 3 ^{e,f}	3 - 4	46.767,93 - 62.357,24	100 %	46.767,93 - 62.357,24	5.752.455,39 - 12.346.733,52
Zyklus 4 ^f	3	46.767,93	100 %	46.767,93	5.752.455,39 - 9.260.050,14
Zyklus 5 ^f	3	46.767,93	100 %	46.767,93	5.752.455,39 - 9.260.050,14
Zyklus 6 ^f	3	46.767,93	100 %	46.767,93	5.752.455,39 - 9.260.050,14
<i>Zu erwartende Arzneimittelkosten</i>					
Zyklus 1	4	62.357,24	100 %	62.357,24	7.669.940,52 - 12.346.733,52
Zyklus 2	3 - 4	57.928,44 - 77.237,91	71,0 %	33.190,14 - 44.253,53	4.082.387,70 - 8.762.197,98
Zyklus 3 ^{e,f}	3 - 4	57.928,53 - 77.237,91	54,8 %	25.646,93 - 34.195,91	3.154.572,31 - 6.770.789,35
Zyklus 4 ^f	3	57.928,44	36,6 %	17.097,95	2.103.048,21 - 3.385.394,67
Zyklus 5 ^f	3	57.928,44	20,4 %	9.554,74	1.175.232,82 - 1.891.838,20
Zyklus 6 ^f	3	57.928,44	14,0 %	6.537,45	804.106,67 - 1.294.415,61

Zyklus	Anzahl DFL pro Zyklus ^a	Arzneimittelkosten pro Zyklus pro Patient in Euro ^b (Min - Max)	Patientenanteil pro Zyklus ^c	Anteilige Arzneimittelkosten pro Zyklus pro Patient in Euro (Min - Max)	Arzneimittelkosten der GKV-Zielpopulation pro Zyklus in Euro (Min - Max) ^d
<p>Quelle: Die Berechnungen zu dieser Tabelle sind für die Nachvollziehbarkeit unter (7) hinterlegt.</p> <p>a: Die Herleitung der <i>Anzahl DFL pro Zyklus</i> ist der Tabelle 3-19 zu entnehmen.</p> <p>b: Die Arzneimittelkosten pro Zyklus pro Patient ergeben sich aus der Multiplikation der Anzahl an DFL mit den Kosten/DFL abzüglich aller Rabatte aus Tabelle 3-20 multipliziert mit den relativen Patientenanteilen innerhalb der einzelnen Therapiezyklen (Tabelle 3-22).</p> <p>c: Die Anzahl der Patienten der Behandlungsszenarien sowie die dazugehörigen relativen Patientenanteile innerhalb der einzelnen Therapiezyklen basieren auf den Patientenzahlen des investigativen Behandlungsarms der Zulassungsstudie INO-VATE ALL (7) (Tabelle 3-22).</p> <p>d: Herleitung der GKV-Zielpopulation siehe Abschnitt 3.2.4 (123 bis 198 Patienten).</p> <p>e: Patienten, die innerhalb von drei Zyklen keine CR/CRi erreichen, sollten die Behandlung abbrechen (11).</p> <p>f: Für Patienten ohne bevorstehende HSZT können weitere Behandlungszyklen, insgesamt bis zu max. sechs Zyklen, verabreicht werden (11).</p> <p>DFL: Durchstechflasche(n); CR: Komplette Remission; CRi: Komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Regeneration; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HSZT: Hämatopoetische Stammzelltransplantation; Max: Maximum; Min: Minimum</p>					

Anhand der in der Fachinformation zu Inotuzumab Ozogamicin empfohlenen Zyklanzahl für die betreffenden Patienten (Tabelle 3-16) werden die entsprechenden Spannen (Minimal- und Maximalwerte) in den Tabellen 3-33 und 3-34 dargestellt (7). Neben den Arzneimittelkosten werden die Kosten der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen aus den Tabelle 3-29 und Tabelle 3-30 ausgewiesen, um entsprechend die für die GKV entstehenden *theoretischen* und *zu erwartenden Jahrestherapiekosten* der einzelnen Behandlungsszenarien

- Szenario 1: Alle Patienten befinden sich in *Behandlungssituation 1* (mit bevorstehender HSZT) (Tabelle 3-33)
- Szenario 2: Alle Patienten befinden sich in *Behandlungssituation 2* (ohne bevorstehende HSZT) (Tabelle 3-34)

darzustellen.

Die Kosten der empfohlenen Zyklanzahl gemäß Fachinformation ergeben sich jeweils durch Addition der unteren bzw. oberen Grenzen pro Zyklus. Folgend am Beispiel der *theoretischen Arzneimittelkosten für zwei Zyklen in Behandlungssituation 1* (aus Tabelle 3-31 und Tabelle 3-33) verdeutlicht:

Minimum: 7.669.940,52 Euro + 5.752.455,39 Euro = 13.422.395,91 Euro

Maximum: 12.346.733,52 Euro + 12.346.733,52 Euro = 24.693.467,04 Euro

Alle Berechnungen des Abschnitts 3.3 sind für die Nachvollziehbarkeit dem Dossier beigelegt (7).

Tabelle 3-33: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt) - Alle Patienten befinden sich in *Behandlungssituation 1* (mit bevorstehender HSZT)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)		Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro (Min - Max) ^a	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro (Min - Max) ^{a,b}
<i>Theoretische Kosten^c</i>	Inotuzumab Ozogamicin	Erwachsene Patienten mit r/r B-Vorläufer ALL	2 Zyklen ^d <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 ^d <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
	Vergleichstherapie ^e	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nicht zutreffend
<i>Zu erwartende Kosten</i>	Inotuzumab Ozogamicin	Erwachsene Patienten mit r/r B-Vorläufer ALL	2 Zyklen ^d <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 ^d <u>Arzneimittelkosten</u> 0,00 - 31.617,76 <u>GKV-Leistungen</u> 0,00 - 108,00	Jahrestherapiekosten <u>Arzneimittelkosten</u> 0,00 - 6.260.315,59 <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	
	Vergleichstherapie ^e	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nicht zutreffend

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro (Min - Max) ^a	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro (Min - Max) ^{a,b}
<p>Quelle: Die Berechnungen zu dieser Tabelle sind für die Nachvollziehbarkeit unter (7) hinterlegt.</p> <p>a: Die Kosten werden entsprechend der Zyklenangabe der Fachinformation (11) und der durch die Zielpopulation entstandenen Spanne mit Minimal- und Maximalwert angegeben.</p> <p>b: Die GKV-Zielpopulation wurde in Abschnitt 3.2.4 hergeleitet und umfasst 123 bis 198 Patienten. Die Jahrestherapiekosten werden bzgl. der empfohlenen Zyklenzahl gemäß Fachinformation (11) basierend auf den Berechnungen aus den Tabellen 3-16, 3-29 und 3-31 dargestellt.</p> <p>c: Als <i>Theoretische Jahrestherapiekosten GKV</i> insgesamt sind die Kosten ausgewiesen, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, sowie Abschnitt 3.2.4 dargestellte Zielpopulation vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden würde.</p> <p>d: 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(11).</p> <p>e: 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 <i>per definitionem</i> auf der Zulassungsstudie beruht § 35a Abs. 1 Satz 10 Halbs. 2 SGB V. Daher werden an dieser Stelle nur die Angaben des zu bewertenden Arzneimittels dargestellt.</p> <p>ALL: Akute lymphatische Leukämie; bzgl.: Bezüglich; CR: Komplette Remission; CRi: Komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Regeneration; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HSZT: Hämatopoetische Stammzelltransplantation; Max: Maximum; Min: Minimum; MRD: Minimale Resterkrankung; SGB: Sozialgesetzbuch; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie</p>			

Die Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe in Tabelle 3-33 bezieht sich auf die in Abschnitt 3.2.4 hergeleitete Zielpopulation *erwachsene Patienten mit r/r B-Vorläufer ALL*. Die Zielpopulation entspricht der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

Insgesamt ergeben sich für den Anteil an Patienten mit bevorstehender HSZT, die mit zwei Zyklen Inotuzumab Ozogamicin behandelt werden, *theoretische Jahrestherapiekosten* in Höhe von 13.474.793,91 Euro bis 24.777.815,04 Euro. Bei optionaler Verabreichung eines weiteren Zyklus Inotuzumab Ozogamicin können weitere *theoretische Jahrestherapiekosten* von 0,00 Euro bis 12.388.907,52 Euro entstehen.

Unter Einbezug der relativen Patientenanteile belaufen sich die *zu erwartenden Jahrestherapiekosten* für Patienten mit bevorstehender HSZT innerhalb der ersten beiden Behandlungszyklen auf 12.660.898,93 bis 23.032.898,49 Euro. Falls ein weiterer dritter Behandlungszyklus für diese Patienten in Betracht gezogen wird, erhöhen sich die *zu erwartenden Jahrestherapiekosten* um 0,00 bis 6.281.699,59 Euro. Somit würden die *zu erwartenden Jahrestherapiekosten* für das Szenario, dass sich alle Patienten in der *Behandlungssituation 1* befinden, bei **12.660.898,93 bis 29.314.598,08 Euro** liegen.

Tabelle 3-34: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt) - Alle Patienten befinden sich in *Behandlungssituation 2* (ohne bevorstehende HSZT)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)		Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro (Min - Max) ^{a,b}	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro (Min - Max) ^{a,b}
<i>Theoretische Kosten^c</i>	Inotuzumab Ozogamicin	Erwachsene Patienten mit r/r B-Vorläufer ALL	3 Zyklen ^d <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 <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
Vergleichs- therapie ^f	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nicht zutreffend	
<i>Zu erwartende Kosten</i>	Inotuzumab Ozogamicin	Erwachsene Patienten mit r/r B-Vorläufer ALL	3 Zyklen ^d <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 <u>GKV-Leistungen</u> 0,00 - 151,16	Jahrestherapiekosten <u>Arzneimittelkosten</u> 0,00 - 6.571.648,49 <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
Vergleichs- therapie ^f	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nicht zutreffend	

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro (Min - Max) ^{a,b}	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro (Min - Max) ^{a,b}
<p>Quelle: Die Berechnungen zu dieser Tabelle sind für die Nachvollziehbarkeit unter (7) hinterlegt.</p> <p>a: Die Kosten werden entsprechend der Zyklenangabe der Fachinformation (11) und der durch die Zielpopulation entstandenen Spanne mit Minimal- und Maximalwert angegeben.</p> <p>b: Die GKV-Zielpopulation wurde in Abschnitt 3.2.4 hergeleitet und umfasst 123 bis 198 Patienten. Die Jahrestherapiekosten werden bzgl. der empfohlenen Zyklanzahl gemäß Fachinformation (11) basierend auf den Berechnungen aus den Tabellen 3-16, 3-30 und 3-32 dargestellt.</p> <p>c: Als <i>Theoretische Jahrestherapiekosten GKV</i> insgesamt sind die Kosten ausgewiesen, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, sowie Abschnitt 3.2.4 dargestellte Zielpopulation vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden würde.</p> <p>d: Patienten, die innerhalb von drei Zyklen keine CR/CRi erreichen, sollten die Behandlung abbrechen (11).</p> <p>e: Für Patienten ohne bevorstehende HSZT können weitere Behandlungszyklen, insgesamt bis zu max. sechs Zyklen, verabreicht werden (11).</p> <p>f: 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 <i>per definitionem</i> auf der Zulassungsstudie beruht § 35a Abs. 1 Satz 10 Halbs. 2 SGB V. Daher werden an dieser Stelle nur die Angaben des zu bewertenden Arzneimittels dargestellt.</p> <p>ALL: Akute lymphatische Leukämie; bzgl.: Bezüglich; CR: Komplette Remission; CRi: Komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Regeneration; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HSZT: Hämatopoetische Stammzelltransplantation; Max: Maximum; Min: Minimum; r/r: rezidiert oder refraktär; SGB: Sozialgesetzbuch; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie</p>			

Die Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe in Tabelle 3-34 bezieht sich auf die in Abschnitt 3.2.4 hergeleitete Zielpopulation *erwachsene Patienten mit r/r B-Vorläufer ALL*. Die Zielpopulation entspricht der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

Für den Anteil an Patienten ohne bevorstehende HSZT ergeben sich für die ersten drei Zyklen *theoretische Jahrestherapiekosten* für die GKV-Zielpopulation in Höhe von 19.253.448,30 Euro bis 37.166.722,56 Euro. Für Patienten in dieser *Behandlungssituation 2*, die spätestens nach Zyklus 3 eine Remission erreichen und die gemäß Fachinformation weitere ein bis drei Zyklen nach Erhalt der ersten drei Zyklen Inotuzumab Ozogamicin erhalten können, fallen weitere potenzielle Jahrestherapiekosten in Höhe von 0,00 Euro bis 27.906.672,42 Euro an.

Unter Einbezug der relativen Patientenanteile belaufen sich die *zu erwartenden Jahrestherapiekosten* für Patienten ohne bevorstehende HSZT innerhalb der ersten drei Behandlungszyklen auf 14.966.059,56 Euro bis 27.974.952,46 Euro. Falls diese Patienten weitere null bis drei Zyklen Inotuzumab Ozogamicin erhalten, erhöhen sich die durchschnittlichen Jahrestherapiekosten um weitere 0,00 Euro bis 6.601.578,42 Euro, sodass sich die Jahrestherapiekosten für das Szenario, dass sich alle Patienten in der *Behandlungssituation 2* befinden, auf insgesamt **14.966.059,56 Euro** bis **34.576.530,89 Euro** belaufen.

Da im Versorgungsalltag Patienten sowohl mit bevorstehender HSZT, als auch ohne bevorstehende HSZT mit Inotuzumab Ozogamicin behandelt werden, ist davon auszugehen, dass sich die zukünftigen Jahrestherapiekosten zwischen den Minimal- und Maximalkosten der jeweiligen in den Tabellen 3-33 und 3-34 *zu erwartenden Jahrestherapiekosten* befinden werden. Schlussfolgernd umfassen die zu erwartenden Jahrestherapiekosten voraussichtlich **12.660.898,93 Euro** bis **34.576.530,89 Euro** insgesamt.

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind.

Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Für die nachfolgenden Angaben zu Versorgungsanteilen wird u. a. auf die Berechnungen und Annahmen aus den Abschnitten 3.2.4 und 3.3.5 Bezug genommen.

Patientengruppen mit Kontraindikation

Gemäß der aktuellen Fachinformation von Inotuzumab Ozogamicin liegen im Anwendungsgebiet folgende Kontraindikationen vor (11):

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Patienten mit vorhergehender bestätigter schwerer oder bestehender venösen okklusiven Leberkrankheit/Sinusoidales Obstruktionssyndrom (*Veno-Occlusive Disease/Sinusoidal Obstruction Syndrome*) (VOD/SOS).
- Patienten mit schwerer bestehender Lebererkrankung (z. B. Leberzirrhose, nodulär regenerative Hyperplasie der Leber, aktiver Hepatitis).

In der Fachinformation von Inotuzumab Ozogamicin wird die Häufigkeit der aufgeführten Kontraindikationen nicht weiter spezifiziert und kann dadurch nicht quantifiziert werden. Darüber hinaus sind keine Daten für die Prävalenz von Patienten mit diesen Kontraindikationen vorhanden. Patienten, welche die aufgeführten Kontraindikationen aufweisen, sind *per se* nicht für eine Therapie mit Inotuzumab Ozogamicin geeignet.

Patientenpräferenzen

Daten zu Präferenzen von Patienten mit r/r B-Vorläufer ALL liegen nicht vor. Aussagen hierzu können daher nicht getroffen werden.

Therapieabbrüche

Daten zur Häufigkeit von Therapieabbrüchen unter einer Therapie mit Inotuzumab Ozogamicin im Versorgungsalltag existieren nicht.

In der Zulassungsstudie INO-VATE ALL brachen im Inotuzumab Ozogamicin-Arm insgesamt 27 Patienten (16,5 %) die Therapie aufgrund von unerwünschten Ereignissen (Kontrollarm: 10 Patienten; 7 %) ab und 18 Patienten (11,0 %) beendeten die Therapie aufgrund einer Behandlungsresistenz (Kontrollarm: 62 Patienten; 43,4 %) (9, 10). Diese sind bei der Berechnung der Jahrestherapiekosten, welche unter Berücksichtigung der Patientenanteile pro Zyklus der Zulassungsstudie hergeleitet wurden, schon inkludiert und werden dadurch bei der Darstellung des Einflusses der Versorgungsanteile auf die Jahrestherapiekosten nicht weiter berücksichtigt.

Marktanteile

Derzeit gibt es in Deutschland und auch international keine standardisierte Therapie für adulte Patienten mit r/r ALL. Mit Inotuzumab Ozogamicin steht zwar erstmals ein zielgerichtetes Antikörper-Wirkstoff-Konjugat für Patienten mit r/r B-Vorläufer ALL zur Verfügung, dennoch kann davon ausgegangen werden, dass nicht alle in Frage kommenden Patienten mit Inotuzumab Ozogamicin behandelt werden. Es wird aufgrund der Versorgungssituation bei Patienten mit r/r ALL davon ausgegangen, dass die Marktanteile im ersten Jahr bei 30 % liegen. Für die folgenden Jahre wird mit einem konstanten Versorgungsanteil von etwa 50 % gerechnet.

Erhalt einer HSZT im deutschen Versorgungsalltag

Gemäß Schätzungen der GMALL qualifizieren sich im deutschen Versorgungskontext etwa 50 % der ALL-Patienten für eine HSZT, wovon bis zu 80 % (abhängig von der Spenderverfügbarkeit) auch transplantiert werden (5, 6). Aus diesem Grund ist mit höherer Wahrscheinlichkeit davon auszugehen, dass sich die realistischen Kosten am ehesten zwischen den Minimal- und Maximalkosten des Szenarios *Alle Patienten befinden sich in Behandlungssituation 1* wiederfinden werden.

Differenzierung nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich

Inotuzumab Ozogamicin wird mittels einer Kurzinfusion von 60 min appliziert (11). Basierend auf den in der Fachinformation aufgeführten Informationen ist davon auszugehen, dass die Behandlung mit Inotuzumab Ozogamicin, in Abhängigkeit vom Gesundheitszustand des Patienten, überwiegend ambulant erfolgt. Dennoch ist, aufgrund der unklaren Anteile an stationärer Behandlung, in der Kostenberechnung für den ambulanten Sektor von einer Überschätzung der Kosten auszugehen.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Gegenüber den dargestellten maximalen Jahrestherapiekosten im Abschnitt 3.3.5 werden in der Versorgungsrealität deutlich geringere Gesamtkosten erwartet.

Die Therapiekosten für den Abschnitt 3.3.5 wurden für alle r/r B-Vorläufer ALL-Patienten berechnet, die voraussichtlich mit Inotuzumab Ozogamicin behandelt werden (GKV-Zielpopulation).

Da aus den oben aufgeführten Aspekten jedoch abgeleitet werden kann, dass im deutschen Versorgungskontext nur ein Teil der Patienten der GKV-Zielpopulation eine Behandlung mit Inotuzumab Ozogamicin erhält (Versorgungsanteile innerhalb des ersten Jahres nach Zulassung 30 % und in den darauffolgenden Jahren etwa 50 %), ist davon auszugehen, dass die Jahrestherapiekosten in der Versorgungsrealität deutlich geringer sein werden, als in Abschnitt 3.3.5 in den Tabellen 3-33 und 3-34 berechnet. Daher werden im Folgenden die zu erwartenden GKV-Jahrestherapiekosten für beide Behandlungsgrenzscenarien

- Szenario 1: Alle Patienten befinden sich in *Behandlungssituation 1* (mit bevorstehender HSZT)
- Szenario 2: Alle Patienten befinden sich in *Behandlungssituation 2* (ohne bevorstehende HSZT)

unter Berücksichtigung der potenziellen Versorgungsanteile für das erste Jahr nach Marktzulassung (Versorgungsanteil 30 %) und für die darauf folgenden Jahre (Versorgungsanteil 50 %) berechnet.

Es ist anzunehmen, dass im ersten Jahr nach der Zulassung die *zu erwartenden GKV-Jahrestherapiekosten* für das Szenario, dass sich alle Patienten in *Behandlungssituation 1* befinden, für die ersten zwei Therapiezyklen 3.798.269,68 Euro bis 6.909.869,55 Euro betragen. Die GKV-Jahrestherapiekosten können sich im ersten Jahr nach der Zulassung bei Verabreichung von maximal einem weiteren Therapiezyklus um weitere 0,00 Euro bis 1.884.509,88 Euro erhöhen, sodass die voraussichtlichen Jahrestherapiekosten für dieses Szenario insgesamt **3.798.269,68 Euro** bis **8.794.379,42 Euro** betragen (Tabelle 3-35).

Für die Folgejahre wird mit einem Versorgungsanteil von 50 % gerechnet, womit sich die Jahrestherapiekosten für Patienten mit bevorstehender HSZT für die ersten beiden Zyklen auf 6.330.449,46 Euro bis 11.516.449,24 Euro und für den optional dritten Therapiezyklus auf weitere 0,00 Euro bis 3.140.849,79 Euro belaufen werden, sodass die Jahrestherapiekosten voraussichtlich **6.330.449,46 Euro** bis **14.657.299,04 Euro** betragen werden (Berechnungen siehe Tabelle 3-35).

Analog zum Szenario, dass alle Patienten sich in *Behandlungssituation 1* befinden, wurden die GKV-Jahrestherapiekosten für das erste Jahr nach Marktzulassung und die Folgejahre auch für den Fall berechnet, dass sich alle Patienten in *Behandlungssituation 2* befinden. Die Daten hierzu sind in Tabelle 3-36 dargestellt.

Da sowohl Patienten mit bevorstehender HSZT, als auch Patienten ohne bevorstehende HSZT mit Inotuzumab Ozogamicin behandelt werden, ist davon auszugehen, dass sich die realistischen Jahrestherapiekosten zwischen den Minimal- und Maximalkosten der jeweiligen Behandlungssituationen befinden werden. Gemäß Schätzungen der GMALL qualifizieren sich im deutschen Versorgungskontext etwa 50 % der ALL-Patienten für eine HSZT, wovon bis zu 80 % (abhängig von der Spenderverfügbarkeit) auch transplantiert werden (5, 6). Es ist daher mit höherer Wahrscheinlichkeit davon auszugehen, dass sich die realistischen Kosten am ehesten zwischen den Minimal- und Maximalkosten des Szenarios *Alle Patienten befinden sich in Behandlungssituation 1* (Tabelle 3-35) wiederfinden werden.

Tabelle 3-35: Jahrestherapiekosten für die GKV - Alle Patienten befinden sich in *Behandlungssituation 1* (mit bevorstehender HSZT), bezogen auf die voraussichtlichen Marktanteile von Inotuzumab Ozogamicin nach Zulassung

Therapieregime Inotuzumab Ozogamicin		Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a (Min - Max)	Voraussichtliche Marktanteile		Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro bezogen auf die Marktanteile (Min - Max)
			Zeitraum nach Zulassung	%	
<i>Zu erwartende Kosten</i>					
<i>Patienten mit bevorstehender HSZT</i>	2 Zyklen ^b	12.660.898,93 - 23.032.898,49	1. Jahr	30	3.798.269,68 - 6.909.869,55
			Folgejahre	50	6.330.449,46 - 11.516.449,24
	ggf. 1 weiterer Zyklus ^b	0,00 - 6.281.699,59	1. Jahr	30	0,00 - 1.884.509,88
			Folgejahre	50	0,00 - 3.140.849,79
	<u>Summe</u>	12.660.898,93 - 29.314.598,08	1. Jahr	30	3.798.269,68 - 8.794.379,42
			Folgejahre	50	6.330.449,46 - 14.657.299,04
Quelle: Die Berechnungen zu dieser Tabelle sind für die Nachvollziehbarkeit unter (7) hinterlegt.					
a: Die zu erwartenden GKV-Jahrestherapiekosten inklusive der Spannen sind der Tabelle 3-33 entnommen.					
b: 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(11).					
CR: Komplette Remission; CRi: Komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Regeneration; ggf.: Gegebenenfalls; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HSZT: Hämatopoetische Stammzelltransplantation; Max: Maximum; Min: Minimum; MRD: Minimale Resterkrankung					

Tabelle 3-36: Jahrestherapiekosten für die GKV - Alle Patienten befinden sich in *Behandlungssituation 2* (ohne bevorstehende HSZT), bezogen auf die voraussichtlichen Marktanteile von Inotuzumab Ozogamicin nach Zulassung

Therapieregime Inotuzumab Ozogamicin	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a (Min - Max)	Voraussichtliche Marktanteile		Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro bezogen auf die Marktanteile (Min - Max)	
		Zeitraum nach Zulassung	%		
<i>Zu erwartende Kosten</i>					
<i>Patienten ohne bevorstehende HSZT</i>	3 Zyklen ^b	14.966.059,56 - 27.974.952,46	1. Jahr	30	4.489.817,87 - 8.392.485,74
			Folgejahre	50	7.483.029,78 - 13.987.476,23
	ggf. 1 - 3 weitere Zyklen ^c	0,00 - 6.601.578,42	1. Jahr	30	0,00 - 1.980.473,53
			Folgejahre	50	0,00 - 3.300.789,21
	<u>Summe</u>	14.966.059,56 - 34.576.530,89	1. Jahr	30	4.489.817,87 - 10.372.959,27
			Folgejahre	50	7.483.029,78 - 17.288.265,44
Quelle: Die Berechnungen zu dieser Tabelle sind für die Nachvollziehbarkeit unter (7) hinterlegt.					
a: Die zu erwartenden GKV-Jahrestherapiekosten inklusive der Spannen sind der Tabelle 3-34 entnommen.					
b: Patienten, die innerhalb von drei Zyklen keine CR/CRi erreichen, sollten die Behandlung abbrechen (11).					
c: Für Patienten ohne bevorstehende HSZT können weitere Behandlungszyklen, insgesamt bis zu max. sechs Zyklen, verabreicht werden (11).					
CR: Komplette Remission; CRi: Komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Regeneration; ggf: Gegebenenfalls; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HSZT: Hämatopoetische Stammzelltransplantation; Max: Maximum; Min: Minimum					

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden.

Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Die Berechnungen zu Kosten wurden in Microsoft Excel erstellt und basieren auf nicht gerundeten Zahlen, sofern nicht anders ausgewiesen. Zur vereinfachten Darstellung werden die Zahlen mit maximal zwei Nachkommastellen gerundet dargestellt. Angaben zu Patientenzahlen werden als ganze Zahlen dargestellt.

Abschnitt 3.3.1:

Für die Bestimmung der Behandlungsdauer wurden die Angaben aus der Fachinformation von BESPONSA® (Stand: Juni 2017) herangezogen (11).

Abschnitt 3.3.2:

Die Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel wurden aus der Fachinformation von BESPONSA® (Stand: Juni 2017) entnommen (11).

Abschnitt 3.3.3:

Die Berechnung der Kosten für das zu bewertende Arzneimittel beruht auf dem in der Lauer-Taxe aufgeführten Apothekenverkaufspreis und den in der Lauer-Taxe gelisteten Rabatten (12) (Stand: 15.07.2017).

Abschnitt 3.3.4:

Die Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen wurden aus der Fachinformation von BESPONSA® (Stand: Juni 2017) sowie den Angaben des GKV Spitzenverbands zur Anlage 3 der Hilfstaxe entnommen (4, 11).

Abschnitt 3.3.5:

Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurden die Angaben aus der Fachinformation von BESPONSA® (Stand: Juni 2017) zugrunde gelegt, sowie die Angaben zu Kosten (12) und zu berücksichtigende Rabatte [gemäß § 130a Abs. 1 SGB V (14. SGB V-Änderungsgesetz) und § 129 Abs. 2 SGB V und § 130 Abs. 1 Satz 2 SGB V] mit einbezogen. Außerdem wurde die in Abschnitt 3.2.4 berechnete Anzahl von Patienten in der GKV-Zielpopulation zur Berechnung sowie die Anteile an mit Inotuzumab Ozogamicin behandelten Patienten der Zulassungsstudie INO-VATE ALL herangezogen (7, 9, 10).

Abschnitt 3.3.6:

Die Angaben zu Versorgungsanteilen basierten auf der Fachinformation von BESPONSA® (Stand: Juni 2017) und auf dem klinischen Studienbericht der Zulassungsstudie INO-VATE ALL (9-11). Angaben zu den Marktanteilen entstammen aus Pfizer-eigenen Schätzungen und für Informationen bezüglich der Zielpopulation in Deutschland wurden die Informationen aus den Abschnitten 3.2.3 und 3.2.4 genutzt.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 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. Deutsches Statistisches Bundesamt (Destatis). Mikrozensus 2013 - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung. 2014.
2. Du Bois D, Du Bois EF. Clinical Calorimetry: Tenth Paper; A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. Arch Intern Med (Chic). 1916;17(6_2).
3. Gemeinsamer Bundesausschluss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Blinatumomab 2016 [Access Date 27.01.2017]. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3801/2016-06-02_AM-RL-XII_Blinatumomab_D-201_TrG.pdf.
4. GKV Spitzenverband. Anlage 3 zur Hilfstaxe: Preisbildung für parenterale Lösungen. Stand 01.01.2015. 2015.
5. Gökbüget N. Aktuelle Therapie der akuten lymphatischen Leukämie des Erwachsenen. Internist (Berl). 2015;56(4):344-53.
6. Kompetenznetz Leukämie. Knochenmark oder Stammzellspende 2015 [Access Date 07.06.2017]. Available from: <https://www.kompetenznetz-leukaemie.de/content/patienten/knochenmarkspende/>.
7. Pfizer GmbH. Herleitung und Berechnung der Jahrestherapiekosten. *Data on file*. 2017.
8. Pfizer GmbH. Patientenanteile im Inotuzumab Ozogamicin-Arm differenziert nach Behandlungssituationen (INO-VATE ALL-Studie). 2017.
9. 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.
10. 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.
11. Pfizer Ltd. Fachinformation Besponsa[®] 1mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Juni 2017.
12. WEBAPO Lauer-Taxe. Eintrag BESPONSA[®] DFL 1mg/DFL Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand 15.07.2017.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fach- und Gebrauchsinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des Weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Anforderungen an die Qualifikationen von Ärzten und Ärztinnen

BESPONSA® soll unter der Aufsicht eines in der Anwendung von Krebstherapeutika erfahrenen Arztes verabreicht werden (2).

Anforderungen an die Diagnostik

Wird eine Verwendung von BESPONSA® für die Behandlung einer rezidierten oder refraktären B-Vorläufer-ALL in Betracht gezogen, muss vor der Einleitung der Behandlung mithilfe einer validierten und sensitiven Untersuchung eine CD22-Positivität der ALL-Zellen > 0 % festgestellt werden (siehe Fachinformation Abschnitt 5.1) (2).

Infrastruktur, Notfallmaßnahmen

Eine vollständige Ausrüstung zur Wiederbelebung muss unmittelbar verfügbar sein (2).

Behandlungsdauer

BESPONSA® sollte in drei bis vier Wochen-Zyklen verabreicht werden.

Für Patienten mit bevorstehender hämatopoetischer Stammzelltransplantation (*haematopoietic stem cell transplant*, HSZT) wird eine Behandlungsdauer von zwei Zyklen empfohlen. Ein dritter Zyklus kann für Patienten erwogen werden, die nach zwei Zyklen keine komplette Remission (*Complete Remission*, CR) oder komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Regeneration (*Complete Remission with Incomplete Haematological Recovery*, CRi) einschließlich negativer minimaler Resterkrankung (*Minimal Residual Disease*, MRD) erreicht haben (siehe Fachinformation Abschnitt 4.4). Für Patienten ohne bevorstehende HSZT können weitere Behandlungszyklen, insgesamt bis zu maximal sechs Zyklen verabreicht werden. Patienten, die innerhalb von drei Zyklen keine CR/CRi erreichen, sollten die Behandlung abbrechen (2).

Prämedikation

Für Patienten mit Lymphoblasten im peripheren Blut ($> 10.000/\text{mm}^3$) wird vor der ersten Dosis eine zytoreduktive Therapie mit einer Kombination aus Hydroxycarbamid, Kortikosteroiden und/oder Vincristin bis zu einem peripheren Blastenanteil von $\leq 10.000/\text{mm}^3$ empfohlen.

Vor der Verabreichung wird eine Prämedikation mit Kortikosteroiden, Antipyretika und Antihistaminika empfohlen (siehe Fachinformation Abschnitt 4.4).

Bei Patienten mit hoher Tumorlast wird vor Therapiebeginn eine Prämedikation zur Verringerung des Harnsäurespiegels und eine adäquate Hydratation empfohlen (siehe Fachinformation Abschnitt 4.4).

Die Patienten sollten während und für mindestens eine Stunde nach Beendigung der Infusion auf Symptome infusionsbedingter Reaktionen (siehe Fachinformation Abschnitt 4.4) überwacht werden (2).

Dosierung und Dosisanpassungen

Für den ersten Zyklus beträgt die empfohlene Gesamtdosis BESPONSA® für alle Patienten $1,8 \text{ mg}/\text{m}^2$ pro Zyklus, verabreicht in drei aufgeteilten Dosierungen an Tag 1 ($0,8 \text{ mg}/\text{m}^2$), 8 ($0,5 \text{ mg}/\text{m}^2$) und 15 ($0,5 \text{ mg}/\text{m}^2$). Der 1. Zyklus dauert drei Wochen, kann aber auf vier Wochen verlängert werden, falls der Patient eine CR oder CRi erreicht hat und/ oder um eine Erholung von etwaiger Toxizität zu ermöglichen (2).

Für die darauffolgenden Zyklen beträgt die empfohlene Gesamtdosis BESPONSA® für Patienten, die eine CR/CRi erreicht haben, $1,5 \text{ mg}/\text{m}^2$ pro Zyklus, verabreicht in drei aufgeteilten Dosierungen an Tag 1 ($0,5 \text{ mg}/\text{m}^2$), 8 ($0,5 \text{ mg}/\text{m}^2$) und 15 ($0,5 \text{ mg}/\text{m}^2$) bzw. $1,8 \text{ mg}/\text{m}^2$ pro Zyklus, verabreicht in drei aufgeteilten Dosierungen an Tag 1 ($0,8 \text{ mg}/\text{m}^2$), 8 ($0,5 \text{ mg}/\text{m}^2$) und 15 ($0,5 \text{ mg}/\text{m}^2$) für Patienten, die bisher keine CR/CRi erreicht haben. Die Dauer nachfolgender Zyklen beträgt vier Wochen (2).

Dosisanpassungen

Eine Dosisanpassung von BESPONSA® kann je nach individueller Sicherheit und Verträglichkeit erforderlich sein (siehe Fachinformation Abschnitt 4.4). Bestimmte Nebenwirkungen können Therapieunterbrechungen und/oder Dosisreduzierungen oder auch die dauerhafte Beendigung der BESPONSA® Therapie erfordern (siehe Fachinformation Abschnitte 4.4 und 4.8). Wenn eine Dosisreduzierung aufgrund einer Toxizität von BESPONSA® erfolgt, sollte die Dosis anschließend nicht wieder gesteigert werden.

In den Tabellen 3-37 und 3-38 (in der Fachinformation Tabellen 2 und 3) werden die Leitlinien zur Dosisanpassung für hämatologische bzw. nicht-hämatologische Toxizitäten aufgeführt. Innerhalb eines Behandlungszyklus (d. h. an Tag 8 und/oder 15) sind BESPONSA®-Therapieunterbrechungen aufgrund einer Neutropenie oder Thrombozytopenie nicht erforderlich, werden aber bei nicht-hämatologischen Toxizitäten empfohlen (2).

Tabelle 3-37: Dosisanpassungen bei Hämatotoxizität zu Beginn eines jeden Behandlungszyklus (Tag 1)

Hämatotoxizität	Toxizität und Dosisanpassung(en)
Werte vor der Behandlung mit BESPONSA®:	
ANZ $\geq 1 \times 10^9/l$	Bei ANZ-Verringerung den nächsten Behandlungszyklus unterbrechen, bis sich der ANZ auf $\geq 1 \times 10^9/l$ erholt.
Thrombozytenzahl $\geq 50 \times 10^9/l^a$	Bei Verringerung der Thrombozytenzahl den nächsten Behandlungszyklus unterbrechen, bis sich die Thrombozytenzahl auf $\geq 50 \times 10^9/l$ erholt ^a .
ANZ $< 1 \times 10^9/l$ und/ oder Thrombozytenzahl $< 50 \times 10^9/l^a$	Bei Abnahme des ANZ und/oder der Thrombozytenzahl den nächsten Behandlungszyklus unterbrechen, bis mindestens eine der folgenden Veränderungen eintritt: <ul style="list-style-type: none"> - ANZ und Thrombozytenzahl erholen sich mindestens bis zu den Ausgangswerten des vorausgehenden Zyklus oder - ANZ erholt sich auf $\geq 1 \times 10^9/l$ und Thrombozytenzahl auf $\geq 50 \times 10^9/l^a$ oder - stabile oder verbesserte Erkrankung (basierend auf der neuesten Knochenmarkdiagnostik) und ursächliche Zuordnung von ANZ und Thrombozytenzahl zur zugrunde liegenden Erkrankung (also nicht als BESPONSA®-bedingte Toxizitäten eingestuft).
Quelle: (2) a: Die für die Dosisberechnung verwendete Thrombozytenzahl muss unabhängig von Transfusionen sein. ANZ = absolute Neutrophilenzahl; l: Liter	

Tabelle 3-38: Dosisanpassungen bei nicht-hämatologischer Toxizität zu einem beliebigem Zeitpunkt während der Behandlung

Nicht-hämatologische Toxizität	Dosisanpassung(en)
VOD/SOS oder andere schwere Lebertoxizität	Behandlung dauerhaft beenden (siehe Fachinformation Abschnitt 4.4).
Gesamtbilirubin $> 1,5 \times \text{ULN}$ und AST/ALT $> 2,5 \times \text{ULN}$	Therapieunterbrechung bis zur Erholung von Gesamtbilirubin auf $\leq 1,5 \times \text{ULN}$ und AST/ALT auf $\leq 2,5 \times \text{ULN}$, sofern diese Werte nicht auf Morbus Meulengracht oder Hämolyse zurückzuführen sind. Geht der Gesamtbilirubin-Wert nicht auf $\leq 1,5 \times \text{ULN}$ oder AST/ALT nicht auf $\leq 2,5 \times \text{ULN}$ zurück, ist die Behandlung dauerhaft zu beenden (siehe Fachinformation Abschnitt 4.4).
Infusionsbedingte Reaktion	Infusion unterbrechen und geeignete medizinische Behandlung einleiten. Je nach Schweregrad der infusionsbedingten Reaktion ist eine Beendigung der Infusion oder eine Anwendung von Kortikosteroiden und Antihistaminika zu erwägen. Bei schweren oder lebensbedrohlichen Infusionsreaktionen ist die Behandlung dauerhaft zu beenden (siehe Fachinformation Abschnitt 4.4).
Nicht-hämatologische Toxizität des Grades $\geq 2^a$ (BESPONSA®-bedingt)	Behandlung unterbrechen bis zur Erholung auf Grad 1 oder dem vor der Behandlung bestehenden Grad.
Quelle: (2) a: Schweregrad entspricht den CTCAE-Kriterien für unerwünschte Ereignisse (<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>) des <i>National Cancer Institute</i> (NCI CTCAE) Version 3.0. ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; ULN: Oberer Grenzwert (<i>Upper Limit of Normal</i>); VOD/SOS: Venöse okklusive Leberkrankheit/Sinusoidales Obstruktionsyndrom (<i>Veno-Occlusive Disease/Sinusoidal Obstruction Syndrome</i>)	

Tabelle 3-39 (in der Fachinformation Tabelle 4) zeigt die Leitlinien zur Dosisanpassung in Abhängigkeit von der Dauer der Therapieunterbrechungen aufgrund einer Toxizität.

Tabelle 3-39: Dosisanpassung in Abhängigkeit von der Dauer der Therapieunterbrechungen aufgrund von Toxizität

Dauer der Therapieunterbrechungen aufgrund von Toxizität	Dosisanpassung(en)
< 7 Tage (innerhalb eines Zyklus)	Nächste Dosis erst nach erreichter, suffizienter Verbesserung applizieren (jedoch mindestens 6 Tage Abstand zwischen den einzelnen Gaben einhalten).
≥ 7 Tage	Nächste Dosis innerhalb des Zyklus auslassen.
≥ 14 Tage	Die Gesamtdosis für den nachfolgenden Zyklus um 25 % verringern, sobald eine ausreichende Erholung erreicht ist. Sollte weitere Dosisanpassung erforderlich sein, die Dosisanzahl für die nachfolgenden Zyklen auf 2 Dosen pro Zyklus verringern. Wird eine Verringerung der Gesamtdosis um 25 %, gefolgt von einer Verringerung auf 2 Dosen pro Zyklus nicht vertragen, ist die Behandlung endgültig zu beenden.
> 28 Tage	Endgültige Beendigung der BESPONSA®-Therapie erwägen.
Quelle: (2)	

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Es ist keine altersabhängige Anpassung der Initialdosis erforderlich (siehe Fachinformation Abschnitt 5.2) (2).

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit einer Leberfunktionsstörung mit einem Gesamtbilirubinwert $\leq 1,5 \times$ oberer Grenzwert (ULN) und einer Aspartat-Aminotransferase (AST)/Alanin-Aminotransferase (ALT) $\leq 2,5 \times$ ULN, ist keine Anpassung der Initialdosis erforderlich (siehe Fachinformation Abschnitt 5.2). Es liegen nur wenige Sicherheitsinformationen über Patienten mit einem Gesamtbilirubinwert von $> 1,5 \times$ ULN und AST/ALT $> 2,5 \times$ ULN vor Therapiebeginn vor. Im Therapieverlauf ist die Verabreichung der nachfolgenden Dosis bis zur Erholung des Gesamtbilirubinwerts auf $\leq 1,5 \times$ ULN und AST/ALT auf $\leq 2,5 \times$ ULN zu unterbrechen, sofern diese Werte nicht auf Morbus Meulengracht oder Hämolyse zurückzuführen sind. Geht der Gesamtbilirubinwert nicht auf $\leq 1,5 \times$ ULN oder AST/ALT nicht auf $\leq 2,5 \times$ ULN zurück, ist die Behandlung dauerhaft zu beenden (siehe Fachinformation Tabelle 3 und Abschnitt 4.4) (2).

Nierenfunktionsstörung

Für Patienten mit leichter, mittelschwerer oder schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance [CL_{cr}] entsprechend 60 bis 89 ml/min, 30 bis 59 ml/min bzw. 15 bis 29 ml/min) ist keine Anpassung der Initialdosis erforderlich (siehe Fachinformation Abschnitt 5.2). Die Sicherheit und Wirksamkeit von BESPONSA® wurde bei Patienten mit terminalem Nierenversagen nicht untersucht (2).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von BESPONSA® bei Kindern im Alter von 0 bis < 18 Jahre ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor (2).

Art der Anwendung

BESPONSA® ist für die intravenöse Anwendung vorgesehen. Die Infusion muss über einen Zeitraum von einer Stunde verabreicht werden.

BESPONSA® sollte nicht als intravenöse Bolus- oder Druck-Injektion verabreicht werden.

BESPONSA® muss vor der Anwendung rekonstituiert und verdünnt werden. Hinweise zur Rekonstitution und Verdünnung von BESPONSA® vor der Anwendung, siehe Fachinformation Abschnitt 6.6 (2).

Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation 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) (2).

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Nachverfolgbarkeit

Um die Nachverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, sollten der Handelsname und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig in der Patientenakte protokolliert werden (2).

Lebertoxizität, einschließlich VOD/SOS

Lebertoxizität, einschließlich schwere, lebensbedrohende und in manchen Fällen tödliche hepatische VOD/SOS wurde bei Patienten mit rezidivierender oder refraktärer ALL, die BESPONSA® erhielten, berichtet (siehe Fachinformation Abschnitt 4.8).

BESPONSA® erhöhte das Risiko für VOD/SOS bei dieser Patientenpopulation im Vergleich zu Standard-Chemotherapeutika signifikant. Das höchste Risiko bestand bei Patienten mit anschließender HSZT.

In den folgenden Untergruppen lag die berichtete Häufigkeit von VOD/SOS nach einer HSZT bei $\geq 50\%$:

- Patienten mit Konditionierungstherapie vor einer HSZT, die 2 Alkylanzien enthielt;
- Patienten ab 65 Jahren; und
- Patienten mit Bilirubinwerten im Serum \geq ULN vor der HSZT.

Die Konditionierungstherapie vor einer HSZT mit zwei Alkylanzien sollte vermieden werden. Bei Patienten, bei denen eine Konditionierungstherapie vor einer HSZT mit 2 Alkylanzien in der Zukunft wahrscheinlich nicht vermeidbar sein wird, sollte das Nutzen Risiko Verhältnis vor der Verabreichung von BESPONSA® sorgfältig abgewogen werden.

Bei Patienten mit Bilirubinwerten im Serum \geq ULN vor einer geplanten HSZT sollte eine HSZT nach BESPONSA® Behandlung nur nach sorgfältiger Abwägung des Nutzen Risiko Verhältnisses durchgeführt werden. Falls bei solchen Patienten eine HSZT durchgeführt wird, sollten die Patienten engmaschig auf Zeichen und Symptome einer VOD/SOS überwacht werden (siehe Fachinformation Abschnitt 4.2).

Andere patientenbezogene Faktoren, die mit einem erhöhten Risiko für VOD/SOS nach einer HSZT in Verbindung zu stehen scheinen, sind eine vorhergehende HSZT, ein Alter ≥ 55 Jahre, eine Vorerkrankung der Leber und/oder Hepatitis vor der Behandlung, spätere *Salvage*-Therapiephasen und eine höhere Zahl von Behandlungszyklen.

Bei Patienten mit vorhergehender HSZT ist eine sorgfältige Abwägung vor der Behandlung mit BESPONSA® erforderlich. Keine Patienten mit rezidivierter oder refraktärer ALL, die in klinischen Studien mit BESPONSA® behandelt wurden, hatten in den vorhergehenden vier Monaten eine HSZT.

Patienten mit Vorerkrankungen der Leber sollten vor der Behandlung mit BESPONSA® sorgfältig untersucht werden (z. B. durch Ultraschalluntersuchung, Untersuchung auf Hepatitisviren im Blut), um eine schwerwiegende bestehende bzw. aktive Lebererkrankung auszuschließen (siehe Fachinformation Abschnitt 4.3).

Bei Patienten mit geplanter HSZT werden zwei (maximal drei) Behandlungszyklen empfohlen, um das Risiko für eine VOD/SOS zu verringern (siehe Fachinformation Abschnitt 4.2).

Alle Patienten, insbesondere Patienten nach HSZT, sollten engmaschig auf die Entwicklung von Zeichen und Symptomen einer VOD/SOS überwacht werden. Dazu zählen erhöhte Gesamtbilirubinwerte, Hepatomegalie (evtl. schmerzhaft), rasche Gewichtszunahme und Aszites. Durch die Kontrolle des Gesamtbilirubinwerts alleine werden möglicherweise nicht alle Patienten mit einem erhöhten Risiko von VOD/SOS erkannt. Bei allen Patienten sollten die Leberwerte einschließlich ALT, AST, Gesamtbilirubin und alkalischer Phosphatase vor und nach jeder BESPONSA[®]-Dosis überwacht werden. Bei Patienten, die abnormale Leberwerte entwickeln, sollten die Leberwerte sowie klinische Zeichen und Symptome von Lebertoxizität häufiger überwacht werden. Bei Patienten, die in der Folge eine HSZT erhalten, sollten die Leberwerte im ersten Monat nach der HSZT engmaschig und anschließend (gemäß medizinischem Standard) weniger häufig überwacht werden. Erhöhte Leberwerte können eine Therapieunterbrechung, eine Dosisreduzierung oder die endgültige Beendigung der BESPONSA[®]-Therapie erfordern (siehe Fachinformation Abschnitt 4.2).

Bei einem Auftreten von VOD/SOS sollte die Behandlung endgültig beendet werden (siehe Fachinformation Abschnitt 4.2). Bei Auftreten einer schweren VOD/SOS sollte eine entsprechende Behandlung gemäß medizinischem Standard eingeleitet werden (2).

Myelosuppression/Zytopenien

Bei Patienten, die Inotuzumab Ozogamicin erhielten, wurden Fälle von Neutropenie, Thrombozytopenie, Anämie, Leukopenie, febriler Neutropenie, Lymphopenie und Panzytopenie berichtet, von denen einige lebensbedrohlich waren (siehe Fachinformation Abschnitt 4.8).

Bei Patienten, die Inotuzumab Ozogamicin erhielten, wurden Komplikationen im Zusammenhang mit Neutropenie und Thrombozytopenie (einschließlich Infektionen bzw. Blutungen/hämorrhagischen Ereignissen) berichtet (siehe Fachinformation Abschnitt 4.8).

Vor jeder BESPONSA[®]-Dosis sollte ein großes Blutbild gemacht werden und die Patienten auf Zeichen und Symptome einer Infektion, Blutung/Hämorrhagie und anderer Auswirkungen einer Myelosuppression während der Behandlung kontrolliert werden. Gegebenenfalls sollten prophylaktische Antiinfektiva-Gaben und eine entsprechende klinische Überwachung mit entsprechenden Untersuchungen vor und während der Behandlung eingeleitet werden.

Die Behandlung einer schweren Infektion, Blutung/Hämorrhagie und anderer Auswirkungen einer Myelosuppression einschließlich schwerer Neutropenie oder Thrombozytopenie erfordert möglicherweise eine Therapieunterbrechung, Dosisreduzierung oder die endgültige Beendigung der Therapie (siehe Fachinformation Abschnitt 4.2) (2).

Infusionsbedingte Reaktionen

Bei Patienten, die Inotuzumab Ozogamicin erhielten, wurden infusionsbedingte Reaktionen berichtet (siehe Fachinformation Abschnitt 4.8).

Vor der Gabe wird eine Prämedikation mit Kortikosteroiden, Antipyretika und Antihistaminika empfohlen (siehe Fachinformation Abschnitt 4.2).

Während der Infusion und mindestens einer Stunde nach Beendigung der Infusion sollten die Patienten engmaschig auf das mögliche Einsetzen infusionsbedingter Reaktionen überwacht werden. Dazu zählen Symptome wie Hypotonie, Hitzewallung oder Atmungsschwierigkeiten. Bei Einsetzen infusionsbedingter Reaktionen sollte die Infusion unterbrochen werden und eine geeignete Therapie eingeleitet werden. Je nach Schweregrad der infusionsbedingten Reaktion sollte eine Beendigung der Infusion oder eine Anwendung von Kortikosteroiden und Antihistaminika erwogen werden (siehe Fachinformation Abschnitt 4.2). Bei schweren oder lebensbedrohlichen Infusionsreaktionen sollte die Behandlung dauerhaft beendet werden (siehe Fachinformation Abschnitt 4.2) (2).

Tumorlyse Syndrom (TLS)

Bei Patienten, die Inotuzumab Ozogamicin erhielten, wurden Fälle von TLS berichtet, die lebensbedrohend oder tödlich sein können (siehe Fachinformation Abschnitt 4.8).

Bei Patienten mit hoher Tumorlast werden vor Therapiebeginn eine Prämedikation zur Verringerung des Harnsäurespiegels und eine adäquate Hydratation empfohlen (siehe Fachinformation Abschnitt 4.2).

Die Patienten sollten auf Zeichen und Symptome von TLS kontrolliert werden und nach entsprechendem medizinischen Standard behandelt werden (2).

QT-Intervall Verlängerung

Bei Patienten, die Inotuzumab Ozogamicin erhalten, wurden QT-Intervall Verlängerungen beobachtet (siehe Fachinformation Abschnitt 4.8 und 5.2).

BESPONSA® sollte bei Patienten mit einer Vorgeschichte oder Prädisposition für QT-Intervall Verlängerungen oder Patienten, die Arzneimittel einnehmen, die bekanntermaßen zu einer Verlängerung des QT-Intervalls führen (siehe Fachinformation Abschnitt 4.5), sowie bei Patienten mit Störungen des Elektrolythaushalts mit Vorsicht verabreicht werden. Ein Elektrokardiogramm und Elektrolytspiegel sollten vor Behandlungsbeginn durchgeführt bzw. gemessen und während der Behandlung regelmäßig kontrolliert werden (siehe Fachinformation Abschnitte 4.8 und 5.2) (2).

Erhöhte Amylase- und Lipase-Werte

Bei Patienten, die Inotuzumab Ozogamicin erhalten, wurden erhöhte Amylase- und Lipase-Werte berichtet (siehe Fachinformation Abschnitt 4.8).

Patienten sollten auf erhöhte Amylase- und Lipase-Werte überwacht werden. Mögliche Leber- und Gallenerkrankungen sollten untersucht werden und nach entsprechendem medizinischen Standard behandelt werden (2).

Immunisierungen

Die Sicherheit einer Immunisierung mit Lebendimpfstoffen während oder vor einer BESPONSA® Behandlung wurde nicht untersucht. Eine Impfung mit Lebendimpfstoffen wird für mindestens zwei Wochen vor dem Beginn einer BESPONSA®-Behandlung, während der Behandlung sowie bis zur Normalisierung der B-Lymphozytenzahl nach dem letzten Behandlungszyklus nicht empfohlen (2).

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine formalen Studien zur Erfassung von Arzneimittelwechselwirkungen durchgeführt (siehe Fachinformation Abschnitt 5.2).

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 wie Uridindiphosphat Glucuronosyltransferase (UGT) die Exposition von N-Acetyl-Gamma-Calicheamicin-Dimethylhydrazid verändert. Darüber hinaus ist es unwahrscheinlich, dass Inotuzumab Ozogamicin und N-Acetyl-Gamma-Calicheamicin-Dimethylhydrazid die Exposition gegenüber den Substraten von CYP-Enzymen beeinflussen, und dass N-Acetyl-Gamma Calicheamicin-Dimethylhydrazid die Exposition gegenüber den Substraten von UGT-Enzymen oder größerer Wirkstofftransporter verändert.

Bei Patienten, die Inotuzumab Ozogamicin erhielten, wurden verlängerte QT-Intervalle beobachtet (siehe Fachinformation Abschnitt 4.4). 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, sorgfältig abgewogen werden. Bei kombinierter Gabe dieser Arzneimittel sollte das QT-Intervall überwacht werden (siehe Fachinformation Abschnitte 4.4, 4.8 und 5.2) (2).

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Verhütung bei Männern und Frauen

Frauen im gebärfähigen Alter sollten während der Behandlung mit BESPONSA® eine Schwangerschaft vermeiden.

Frauen sollten während der Behandlung mit BESPONSA® und für mindestens acht Monate nach Verabreichung der letzten Dosis ein wirksames Verhütungsmittel benutzen. Männer mit Frauen im gebärfähigen Alter sollten während der Behandlung mit BESPONSA® und für mindestens fünf Monate nach Verabreichung der letzten Dosis ein wirksames Verhütungsmittel benutzen (2).

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Daten zur Anwendung von Inotuzumab Ozogamicin bei Schwangeren vor. Auf der Grundlage präklinischer sicherheitsrelevanter Erkenntnisse kann Inotuzumab Ozogamicin bei Anwendung an Schwangeren zu embryonalen oder fetalen Schädigungen führen. Tierexperimentelle Studien zeigten Reproduktionstoxizität (siehe Fachinformation Abschnitt 5.3).

BESPONSA® darf während der Schwangerschaft nur verabreicht werden, wenn der mögliche Nutzen für die Mutter die potenziellen Risiken für den Fetus überwiegt. Schwangere Frauen oder Patientinnen, die während der Behandlung mit Inotuzumab Ozogamicin schwanger werden, bzw. männliche Partner von schwangeren Frauen, müssen über die möglichen Risiken für den Fetus aufgeklärt werden (2).

Stillzeit

Es liegen keine Daten über das Vorhandensein von Inotuzumab Ozogamicin oder dessen Metabolite in der Muttermilch, die Auswirkungen auf das gestillte Kind oder die Muttermilchproduktion vor. Wegen der möglichen Nebenwirkungen beim gestillten Kind dürfen Frauen während der Behandlung mit BESPONSA® und für mindestens zwei Monate nach Verabreichung der letzten Dosis nicht stillen (siehe Fachinformation Abschnitt 5.3) (2).

Fertilität

Auf der Grundlage präklinischer Erkenntnisse kann die männliche und weibliche Fertilität durch die Behandlung mit Inotuzumab Ozogamicin beeinträchtigt werden (siehe Fachinformation Abschnitt 5.3). Es liegen keine Informationen zur Fertilität bei Patienten vor. Vor der Behandlung sollten sich Männer und Frauen über bestehende Möglichkeiten zum Erhalt der Fruchtbarkeit beraten lassen (2).

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

BESPONSA® hat mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Patienten können während der Behandlung mit BESPONSA® unter Müdigkeit leiden (siehe Fachinformation Abschnitt 4.8). Daher ist beim Autofahren oder beim Bedienen von Maschinen Vorsicht geboten (2).

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Die Zielpopulation entspricht der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen, weshalb die oben beschriebenen Anforderungen für die gesamte Zielpopulation gemäß Zulassung gelten.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Annex IIb ist nicht zutreffend.

Annex IIc lautet folgendermaßen:

II. C. Sonstige Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen

Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt den ersten regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsbericht für dieses Arzneimittel innerhalb von sechs Monaten nach der Zulassung vor.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Die Zielpopulation entspricht der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen, weshalb die oben beschriebenen Anforderungen für die gesamte Zielpopulation gemäß Zulassung gelten.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren ein für das zu bewertenden Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht anwendbar. Anhang IV im EPAR nicht vorhanden.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Die Zielpopulation entspricht der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen, weshalb die oben beschriebenen Anforderungen für die gesamte Zielpopulation gemäß Zulassung gelten.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („*proposed risk minimization activities*“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Folgende Maßnahmen zur Risikominimierung (*Proposed Risk Minimization Activities*) werden in der zum Zeitpunkt der CHMP Opinion genehmigten Version der Zusammenfassung des EU-RMP (Version 1.3) beschrieben und werden im *European Public Assessment Report* (EPAR) veröffentlicht:

Tabelle 3-40: *Risk-Management-Plan*

Sicherheitsaspekt	Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (Routine und zusätzlich)	Umsetzung der Maßnahmen zur Risikominimierung
Wichtige identifizierte Risiken		
CTCAE Grad ≥ 3 oder schwerwiegende Hepatotoxizität inklusive aller VOD/SOS-Fälle	<p>Routine Aktivitäten Siehe Fachinformation Abschnitt 4.2 (Dosierung und Art der Anwendung), Abschnitt 4.3 (Kontraindikationen), Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung) und Abschnitt 4.8 (Nebenwirkungen).</p> <p>Siehe Gebrauchsinformation Abschnitt 2 (Was sollten Sie vor der Anwendung von BESPONSA[®] beachten?), Abschnitt 3 (Wie wird BESPONSA[®] angewendet?) und Abschnitt 4 (Welche Nebenwirkungen sind möglich).</p> <p>Zusätzliche Aktivitäten keine</p>	Routine Pharmakovigilanz, um weitere Informationen hinsichtlich der Schwere, der Häufigkeit und hinsichtlich weiterer Charakteristika von unerwünschten Ereignissen (UE) CTCAE Grad ≥ 3 und/oder schwerwiegender Hepatotoxizität inklusive aller VOD/SOS-Fälle zu erfassen.
Myelosuppression/Zytopenien	<p>Routine Aktivitäten Siehe Fachinformation Abschnitt 4.2 (Dosierung und Art der Anwendung), Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung) und Abschnitt 4.8 (Nebenwirkungen).</p> <p>Siehe Gebrauchsinformation Abschnitt 2 (Was sollten Sie vor der Anwendung von BESPONSA[®] beachten?) und Abschnitt 4 (Welche Nebenwirkungen sind möglich).</p> <p>Zusätzliche Aktivitäten keine</p>	Routine Pharmakovigilanz, um weitere Informationen hinsichtlich der Schwere, der Häufigkeit und hinsichtlich weiterer Charakteristika des UE <i>Myelosuppression/Zytopenien</i> zu erfassen.

Sicherheitsaspekt	Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (Routine und zusätzlich)	Umsetzung der Maßnahmen zur Risikominimierung
Wichtige potenzielle Risiken		
Interstitielle Lungenerkrankung	Routine Aktivitäten keine Zusätzliche Aktivitäten keine	Routine Pharmakovigilanz, um weitere Informationen hinsichtlich der Schwere, der Häufigkeit und hinsichtlich weiterer Charakteristika des UE <i>interstitielle Lungenerkrankung</i> zu erfassen.
Entzündliche gastrointestinale Ereignisse	Routine Aktivitäten keine Zusätzliche Aktivitäten keine	Routine Pharmakovigilanz, um weitere Informationen hinsichtlich der Schwere, der Häufigkeit und hinsichtlich weiterer Charakteristika des UE <i>entzündliche gastrointestinale Ereignisse</i> zu erfassen.
Pankreatitis	Routine Aktivitäten keine Zusätzliche Aktivitäten keine	Routine Pharmakovigilanz, um weitere Informationen hinsichtlich der Schwere, der Häufigkeit und hinsichtlich weiterer Charakteristika des UE <i>Pankreatitis</i> zu erfassen.
Zweiter Primärtumor	Routine Aktivitäten keine Zusätzliche Aktivitäten keine	Routine Pharmakovigilanz, um weitere Informationen hinsichtlich der Schwere, der Häufigkeit und hinsichtlich weiterer Charakteristika des UE <i>zweiter Primärtumor</i> zu erfassen.
Reproduktions- und Entwicklungstoxizität (Post-Exposition in Schwangerschaft und Stillzeit)	Routine Aktivitäten Siehe Fachinformation Abschnitt 4.6 (Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit) und Abschnitt 5.3 (Präklinische Daten zur Sicherheit). Siehe Gebrauchsinformation Abschnitt 2 (Was sollten Sie vor der Anwendung von BESPONSA® beachten?). Zusätzliche Aktivitäten keine	Routine Pharmakovigilanz, um weitere Informationen hinsichtlich der Schwere, der Häufigkeit und hinsichtlich weiterer Charakteristika des UE <i>Reproduktions- und Entwicklungstoxizität (Post-Exposition in Schwangerschaft und Stillzeit)</i> zu erfassen.
Neurotoxizität	Routine Aktivitäten keine Zusätzliche Aktivitäten keine	Routine Pharmakovigilanz, um weitere Informationen hinsichtlich der Schwere, der Häufigkeit und hinsichtlich weiterer Charakteristika des UE <i>Neurotoxizität</i> zu erfassen.

Sicherheitsaspekt	Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (Routine und zusätzlich)	Umsetzung der Maßnahmen zur Risikominimierung
Nephrotoxizität	Routine Aktivitäten keine Zusätzliche Aktivitäten keine	Routine Pharmakovigilanz, um weitere Informationen hinsichtlich der Schwere, der Häufigkeit und hinsichtlich weiterer Charakteristika des UE <i>Nephrotoxizität</i> zu erfassen.
Fehlende Informationen		
Anwendung bei Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Leberfunktionsstörung	Routine Aktivitäten Siehe Fachinformation Abschnitt 4.2 (Dosierung und Art der Anwendung) und Abschnitt 5.2 (Pharmakokinetische Eigenschaften). Siehe Gebrauchsinformation Abschnitt 2 (Was sollten Sie vor der Anwendung von BESPONSA® beachten?). Zusätzliche Aktivitäten keine	Routine Pharmakovigilanz, um weitere Informationen hinsichtlich des Nebenwirkungsprofils bei Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Leberfunktionsstörungen zu erfassen.
Anwendung bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung	Routine Aktivitäten Siehe Fachinformation Abschnitt 4.2 (Dosierung und Art der Anwendung) und Abschnitt 5.2 (Pharmakokinetische Eigenschaften) Zusätzliche Aktivitäten keine	Routine Pharmakovigilanz, um weitere Informationen hinsichtlich des Nebenwirkungsprofils bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung zu erfassen.
Anwendung bei Patienten afroamerikanischer oder lateinamerikanischer Herkunft	Routine Aktivitäten Siehe Fachinformation Abschnitt 5.2 (Pharmakokinetische Eigenschaften) Zusätzliche Aktivitäten keine	Routine Pharmakovigilanz, um weitere Informationen hinsichtlich des Nebenwirkungsprofils bei Patienten afroamerikanischer oder lateinamerikanischer Herkunft zu erfassen.
Quelle: (1-3) CTCAE: <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> ; SOS: <i>Hepatic Sinusoidal Obstruction Syndrome</i> ; VOD: Venöse okklusive Leberkrankheit, UE: Unerwünschtes Ereignis		

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Die Zielpopulation entspricht der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen, weshalb die oben beschriebenen Anforderungen für die gesamte Zielpopulation gemäß Zulassung gelten.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Es bestehen keine weiteren über die Informationen der Fachinformation und des EU-RMP hinausgehenden Anforderungen an eine qualitätsgesicherten Anwendung von Inotuzumab Ozogamicin (1-3).

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Die Zielpopulation entspricht der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen, weshalb die oben beschriebenen Anforderungen für die gesamte Zielpopulation gelten.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die deutsche Fachinformation und Gebrauchsinformation zu BESPONSA[®] sowie Informationen aus dem *Risk Management Plan* beschreiben eine qualitätsgesicherte Anwendung gemäß den Vorgaben der EMA (*European Medicines Agency*) und bildeten entsprechend die Grundlage für diesen Abschnitt.

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 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. Pfizer Ltd. EU-Risk-Management-Plan (Version 1.5) Besponsa[®] April 2017.
2. Pfizer Ltd. Fachinformation Besponsa[®] 1mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Juni 2017.
3. Pfizer Ltd. Gebrauchsinformation: Information für Anwender. BESPONSA[®] 1mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Inotuzumab Ozogamicin). Juni 2017.