

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Inotuzumab ozogamicin (Besponsa[®])

Pfizer Pharma GmbH
als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers
Pfizer Europe MA EEIG

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	6
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	7
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	7
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	7
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	15
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	15
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	16
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	17
2.4 Referenzliste für Modul 2	18

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	7
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	7
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	15
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	16

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 2-1: Schematische Darstellung der Struktur von Inotuzumab ozogamicin.....	9
Abbildung 2-2: Wirkmechanismus von Inotuzumab ozogamicin auf CD22-exprimierende B-Vorläuferzellen.....	10

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AcBut	4-(4'-Acetyl-phenoxy)-Buttersäure
ALL	Akute Lymphatische Leukämie
Allo-	Allogen
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BCR-ABL	<i>Breakpoint Cluster Region – Abelson murine Leukemia</i> (Fusionsgen des Philadelphia Chromosoms)
CAR	Chimärer Antigenrezeptor
CD	<i>Cluster of Differentiation</i>
DMH	Dimethylhydrazin
DNS/DNA	Desoxyribonukleinsäure (<i>Deoxyribonucleic acid</i>)
EMA	Europäische Arzneimittel Agentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EU	Europäische Union
EU-Dossier	Europäisches Dossier sind die im nach Artikel 10 Absatz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282 zur Durchführung einer gemeinsamen klinischen Bewertung vorgelegten Dossier enthaltenen und die nach Artikel 10 Absatz 5 Satz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282, auf Aufforderung nach Artikel 11 Absatz 2 Satz 1 der Verordnung (EU) 2021/2282 oder in Folge einer Information nach Artikel 11 Absatz 2 Satz 3 der Verordnung (EU) 2021/2282 nachgereichten Informationen, Daten, Analysen und sonstigen Nachweise.
Gemeinsame klinische Bewertung	Gemeinsame klinische Bewertung eines Arzneimittels im Sinne des Artikels 2 Nummer 6 der Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU (ABl. L 458 vom 22.12.2021, S. 1; L, 2024/90313, 28.5.2024) nach den Vorgaben der Verordnung (EU) 2021/2282
HLA	Humanes Leukozytenantigen (<i>Human Leukocyte Antigen</i>)
HSZT/HSCT	Hämatopoetische Stammzelltransplantation (<i>Haematopoietic Stem Cell Transplant</i>)
IFA	Informationsstelle für Arzneispezialitäten
IgG	Immunglobulin G
mAK	Monoklonaler Antikörper
mg	Milligramm

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Abkürzung	Bedeutung
NAc-γ-Calicheamicin-DMH	N-Acetyl-gamma-Calicheamicin-Dimethylhydrazid
Ph ^{+/-}	Philadelphia-Chromosom-positiv/negativ
PZN	Pharmazentralnummer
r/r	Rezidiert oder refraktär
r/r B-Vorläufer-ALL	Rezidierte/refraktäre B-Vorläufer Akute lymphatische Leukämie
SGB	Sozialgesetzbuch
SIGLEC	Sialinsäurebindende immunglobulinähnliche Lektine (<i>Sialic-Acid-binding Immunoglobulin-like Lectins</i>)
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor
VerfO	Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses
Verordnung (EU) 2021/2282	Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von Gesundheits-technologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU
VHR	Sehr hohes Risiko (<i>Very High Risk</i>)

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

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

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

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

Im Falle einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 müssen pharmazeutische Unternehmen keine Informationen, Daten, Analysen oder sonstige Nachweise vorlegen, die bereits auf Unionsebene vorgelegt wurden.

Wurde für ein Arzneimittel ein EU-Dossier vorgelegt und wurde die gemeinsame klinische Bewertung des Arzneimittels nicht nach Artikel 10 Absatz 6 Satz 1 der Verordnung (EU) 2021/2282 eingestellt, hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß dem 5. Kapitel § 9 Absatz 2a VerfO im Dossier anzugeben, ob und welche Nachweise aus dem EU-Dossier Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, indem er durch Verweise in den betroffenen Abschnitten des vorliegenden Dossiers auf diese Nachweise Bezug nimmt.

Die Verweise sind dabei bis zur untersten vorhandenen Gliederungsebene und auf Abschnittsebene zu spezifizieren. Bei Verweisen auf Tabellen oder Abbildungen ist zusätzlich die jeweilige Tabellen- beziehungsweise Abbildungsnummerierung anzugeben.

Sind in Fällen einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 Angaben bisher teilweise oder vollständig nicht im EU-Dossier vorgelegt worden, so sind diese Angaben in den betroffenen Abschnitten des Moduls 2 jeweils zu ergänzen beziehungsweise die jeweilige Datei in Modul 5 vorzulegen.

Die in Abschnitt 2.1.1 und 2.2 darzulegenden Informationen beziehen sich auf den deutschen Versorgungskontext. Diese Abschnitte sind unabhängig von einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 ohne Verweise auszufüllen.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Sofern für ein Arzneimittel bis zum für die Einreichung des nationalen Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt kein europäisches Dossier vorgelegt oder die gemeinsame klinische Bewertung des Arzneimittels nach Artikel 10 Absatz 6 Satz 1 Verordnung (EU) 2021/2282 eingestellt wurde, sind Verweise auf bereits im EU-Dossier vorgelegte Informationen, Daten, Analysen oder sonstige Nachweise nicht möglich. In diesem Fall hat der pharmazeutische Unternehmer alle erforderlichen Angaben in Modul 2 ohne Verweise auszufüllen und die zugehörigen Dateien in Modul 5 vorzulegen.

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

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

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Inotuzumab ozogamicin
Handelsname:	Besponsa®
ATC-Code:	L01FB01
ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code	

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

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

PZN	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
12490038	EU/1/17/1200/001	1 mg	Packung mit 1 Einzeldosis-Durchstechflasche mit 1 mg Inotuzumab ozogamicin
mg: Milligramm; PZN: Pharmazentralnummer			

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

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

Sofern Informationen zum Wirkmechanismus des Arzneimittels im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Inotuzumab ozogamicin wurde im Jahr 2017 als erstes Antikörper-Wirkstoff-Konjugat, bestehend aus einem rekombinanten Antikörper verbunden mit einem Zytotoxin zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit rezidivierter oder refraktärer (r/r) *Cluster of Differentiation 22* (CD22)-positiver B-Vorläufer-ALL (Akuter Lymphatischer Leukämie) zugelassen (1). Die ALL betrifft Patientinnen und Patienten aller Altersgruppen, am häufigsten betroffen sind jedoch Kinder zwischen 2 und 5 Jahren (2).

Gegenstand des vorliegenden Nutzendossiers ist die Behandlung von Kindern und Jugendlichen ab 1 Jahr mit r/r CD22-positiver B-Vorläufer-ALL.

Pathophysiologischer Hintergrund

Die ALL ist eine rasch fortschreitende, maligne Erkrankung des blutbildenden Systems und kann sowohl die B- als auch die T-Zellreihe der Lymphozyten betreffen (3, 4). Im Fall der B-ALL entarten lymphozytäre B-Vorläuferzellen, und proliferieren im Folgenden unkontrolliert. (4, 5). B-Lymphozyten durchlaufen während ihrer Proliferation zu reifen B-Zellen verschiedene Entwicklungsstadien, in denen sie charakteristische Marker wie z. B. Antigenrezeptoren auf ihrer Oberfläche exprimieren (6). Entartete B-Vorläuferzellen, die auch als (lymphatische) Blasten bezeichnet werden und deren Proliferation in frühen Entwicklungsstadien arretiert ist, exprimieren vielfach Oberflächenmarker, welche für frühe Reifestadien charakteristisch sind (7). Zu den Oberflächenmarkern, die auf diesen Blasten exprimiert werden, gehören u. a. die Oberflächenmarker CD19, CD20 und CD22, welche mittels Immunphänotypisierung der leukämischen Zellen nachgewiesen werden können (8, 9). Dabei ist CD22 auf der Oberfläche der B-Lymphoblasten nahezu aller B-ALL-Patienten (> 90 %) vorhanden (9-11). CD22 ist ein endozytotischer Oberflächenrezeptor, der zu der Familie der sialinsäurebindenden immunglobulinähnlichen Lektine (*Sialic-Acid-binding Immunoglobulin-like Lectins*, SIGLEC) gehört (12). Sowohl die spezifische Expression von Oberflächenmarkern als auch die Anwesenheit von bestimmten Aberrationen bei malignen B-Vorläuferzellen können als Zielstrukturen bei der Behandlung der ALL genutzt werden (7, 8, 13).

Wirkmechanismus Inotuzumab ozogamicin

Inotuzumab ozogamicin (PF-05208773) ist ein innovatives Antikörper-Wirkstoff-Konjugat mit antineoplastischer Wirkung, welches zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit r/r B-Vorläufer-ALL eingesetzt wird. Das Antikörper-Wirkstoff-Konjugat besteht aus dem humanisierten monoklonalen Antikörper (mAK) G544 der Gruppe G, Untergruppe 4 Immunglobulin G 4 (IgG4), welcher spezifisch an das humane Oberflächenmolekül CD22 bindet, und einem Derivat des hochpotenten Zytotoxins Calicheamicin. Das Toxin wird von dem Bakterium *Micromonospora echinospora* gebildet und gehört zu der Gruppe der Endiin-Antibiotika. Diese Bakteriotoxine besitzen als molekularstrukturelles Charakteristikum ein großes Ringsystem mit zwei Dreifachbindungen, welche durch eine Doppelbindung voneinander getrennt sind. Die Struktur des Calicheamicins ermöglicht dessen sequenzspezifische Bindung an die schmale Furche von Desoxyribonukleinsäuren (DNS) der Zielzelle, was die Konformation des Bakteriotoxins verändert und durch die Reduktion von intrazellulären Thiolen, wie Glutathion, zur Bildung freier Radikale führt (14). Diese bewirken Doppelstrangbrüche der DNS, wodurch effektiv die Apoptose der Zielzelle induziert wird (14, 15).

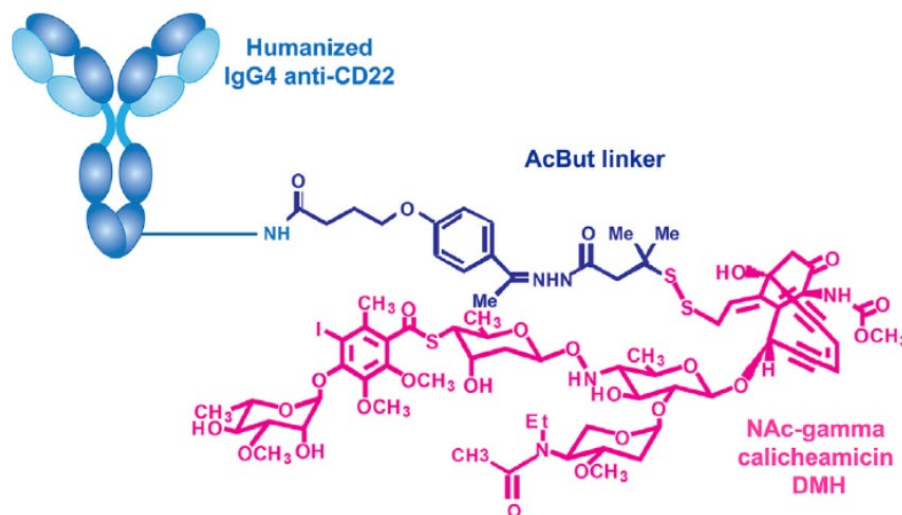


Abbildung 2-1: Schematische Darstellung der Struktur von Inotuzumab ozogamicin

AcBut: 4-(4'-Acetyl-phenoxy)-Buttersäure; CD22: *Cluster of Differentiation 22*; DMH: Dimethylhydrazin; IgG: Immunglobulin G

Quelle: (16)

Das Antikörper-Wirkstoff-Konjugat Inotuzumab ozogamicin wird durch die Kopplung des mAK G544 mit N-Acetyl-gamma-Calicheamicin gebildet. Das Toxin wird an den Antikörper über einen säurelabilen Linker, bestehend aus dem Kondensationsprodukt aus 4-(4'-Acetyl-phenoxy)-Buttersäure und 3-Methyl-3-Mercapto-butanhydrazid (Dimethylhydrazid, DMH), kovalent gebunden (Abbildung 2-1). Dabei ist der anti-CD22-mAK G544 im Mittel mit sechs N-Acetyl-gamma-Calicheamicin Dimethylhydrazid (NAc- γ -Calicheamicin-DMH)-Molekülen konjugiert (17).

Die durch den Linker hergestellte kovalente Bindung zwischen mAK und Calicheamicin ist unter einem physiologischen pH-Wert, also extrazellulär und intrazellulär im Zellplasma, stabil, sodass Inotuzumab ozogamicin unter diesen Bedingungen therapeutisch inaktiv ist (14, 15).

Nach Applikation von Inotuzumab ozogamicin bindet der Antikörper des Antikörper-Wirkstoff-Konjugates an das Oberflächenantigen CD22 des Lymphoblasten, der Rezeptor-Wirkstoff-Komplex wird internalisiert und intrazellulär über die Endosomen zum Lysosom transportiert. Da in den Lysosomen ein stärker saures Milieu (pH-Wert $< 5,0$) vorherrscht als im Zytoplasma oder extrazellulär, wird das N-Acetyl-gamma-Calicheamicin-Dimethylhydrazid (NAC- γ -Calicheamicin-DMH) des Antikörper-Wirkstoff-Konjugates durch Hydrolyse abgespalten und intrazellulär freigesetzt (Abbildung 2-2) (14, 18). Das Zytotoxin bindet daraufhin an die DNS der B-Zelle und verursacht DNS-Doppelstrangbrüche (Abbildung 2-2), welche folglich zum Arrest des Zellzyklus führen und die Apoptose der Zielzelle einleiten (19, 20).

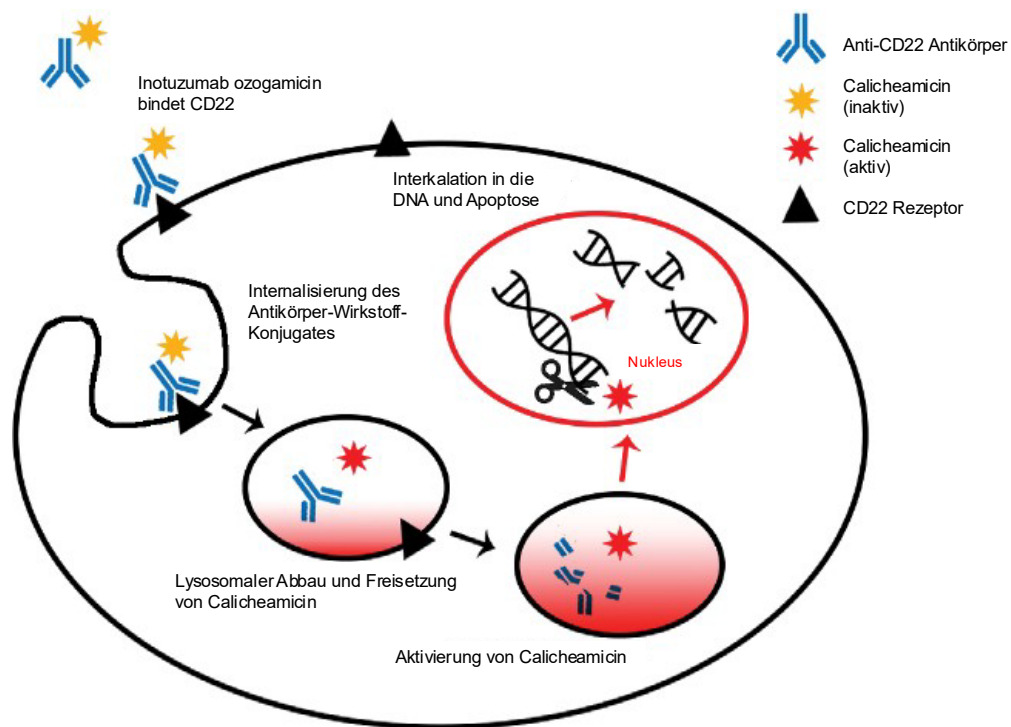


Abbildung 2-2: Wirkmechanismus von Inotuzumab ozogamicin auf CD22-exprimierende B-Vorläuferzellen

CD22: Cluster of Differentiation 22; DNA: Deoxyribonucleic acid

Quelle: (18)

Durch das Einschleusen des Zytotoxins in die entarteten Lymphoblasten werden die malignen Zellen zerstört, wodurch eine zielgerichtete Therapie der r/r B-ALL ermöglicht wird. Da die alleinige Stimulation des CD22-Rezeptors mit dem IgG4 mAK den programmierten Zelltod über die komplementvermittelte Zytotoxizität oder die direkte antikörperabhängige Zytotoxizität nur sehr gering induziert (21), beruht der zytotoxische Effekt von Inotuzumab ozogamicin maßgeblich auf der intrazellulären Wirkung des Calicheamicins, wodurch die Exposition von gesunden Zellen mit dem Zytotoxin verringert wird (22).

Da der zytotoxische Effekt von Inotuzumab ozogamicin spezifisch auf B-Vorläuferzellen wirkt, ist davon auszugehen, dass negative Therapieeinflüsse auf andere Immunfunktionen der Patientinnen und Patienten gering sind. Ferner ist der Anti-Tumor-Effekt von Inotuzumab ozogamicin unabhängig von der T-Zell-Funktion (8).

Inotuzumab ozogamicin wirkt spezifisch auf maligne B-Vorläuferzellen

Intensive Polychemotherapie-Regime als *Salvage*-Therapien, die bei der Behandlung der r/r ALL eingesetzt werden, haben ein breites Wirkungsspektrum und töten unselektiv viele auch nicht maligne Zellarten ab. Studien mit erwachsenen ALL-Patientinnen und -Patienten zeigen, dass bei der Therapie mit Zytostatika schwerwiegende systemische Nebenwirkungen wie Hämato-, Hepato-, Nephro- und Neurotoxizitäten auftreten können, wobei gerade Hämatotoxizitäten regelhaft hochgradig und länger andauernd auftreten (23-25). Insbesondere bei der Behandlung von pädiatrischen Patienten mit Polychemotherapien kann es zusätzlich zu langfristigen Nebenwirkungen wie kognitiven und funktionellen Entwicklungsstörungen sowie möglichen therapiebedingten sekundären Krebserkrankungen kommen (26). Weiterhin ist kritisch zu bedenken, dass eine Vielzahl Erwachsener als auch Kinder und Jugendlicher mit ALL, die nicht auf die Erstlinientherapie mit klassischen Chemotherapeutika ansprechen oder ein Rezidiv der Erkrankung erleiden, auch gegenüber weiteren Behandlungen mit Chemotherapien resistent sind und diese Behandlungen somit nicht effektiv wirken können (27, 28).

Zudem erhöhen konventionelle Chemotherapeutika durch die Hemmung zellulärer Reparationsvorgänge, wie z. B. des Immunsystems, das Risiko an Infektionen zu erkranken (23, 24, 29). Die Resistenzmechanismen sowie die teilweise schweren infektiösen Nebenwirkungen der Chemotherapie machen einen Behandlungsansatz mit zielgerichteten Therapien und einem alternativen Wirkmechanismus, wie z. B. Antikörpertherapien unerlässlich. Im Gegensatz zu konventionellen Chemotherapeutika wirkt Inotuzumab ozogamicin durch die Antikörperkomponente G544 gezielt auf CD22-exprimierende B-Zellen (14, 30). Da CD22 nicht auf hämatopoetischen Stammzellen im Knochenmark exprimiert wird, werden diese durch das gerichtet wirkende Antikörper-Wirkstoff-Konjugat im Gegensatz zu Zytostatika nicht angegriffen, wodurch der Immun- und Gesundheitsstatus der Patientinnen und Patienten in geringerem Maße geschädigt wird. Durch den Erhalt gesunder hämatopoetischer Stammzellen im Knochenmark besteht die Möglichkeit, dass sich das Immunsystem nach der Behandlung mit Inotuzumab ozogamicin schneller regenerieren kann. Somit stellt die gezielte Wirkungsweise von Inotuzumab ozogamicin auf CD22-exprimierenden B-Vorläuferzellen einen therapeutischen Vorteil im Vergleich zu unkonjugierten Zytostatika (z. B. Antimetabolite, Interkalanzien) dar. Dies trifft sowohl für die Wirksamkeit als auch für die mögliche Reduktion systemischer Toxizität zu.

Die Wirkung von Inotuzumab ozogamicin ist unabhängig vom Ph-Status

Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI), wie Imatinib, Dasatinib und Ponatinib, sind nur für die Therapie von Patientinnen und Patienten mit Philadelphia-Chromosom-positiver (Ph⁺) r/r ALL indiziert, da der Wirkmechanismus dieser Substanzklasse auf dem Vorhandensein der Tyrosinkinase *Breakpoint Cluster Region – Abelson murine Leukemia* (BCR-ABL) beruht (31).

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

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

Die einzig verfügbaren Wirkstoffe zur Behandlung der pädiatrischen r/r B-ALL, welche eine hohe Wirkungsspezifität im Vergleich zu konventionellen Chemotherapie-Regimen ausweisen, sind Inotuzumab ozogamicin, Blinatumomab und Tisagenlecleucel (1, 32, 33).

Bei Blinatumomab handelt es sich, im Unterschied zu Inotuzumab ozogamicin, nicht um ein Antikörper-Wirkstoff-Konjugat, sondern um ein bispezifisches Antikörperkonstrukt ohne Zytostatikum, bei dem die antigenerkennenden variablen Domänen zweier monoklonaler Antikörper (ein anti-CD3 mAK und ein anti-CD19 mAK) in einer Polypeptidkette miteinander kombiniert sind. Damit beruht die therapeutische Wirkung von Blinatumomab ausschließlich auf der antikörperabhängigen Induktion der Apoptose, welche über eine T-Zellaktivierung in unmittelbarer Nähe zu der CD19-positiven Zielzelle durch die Bindung des bispezifischen Antikörpers an beide Zellen vermittelt wird. Die therapeutische Wirkung von Blinatumomab ist somit von der räumlichen Nähe zwischen T-Zelle und malignem B-Lymphoblasten sowie der zytotoxischen Aktivität der T-Zelle außerhalb der malignen Zelle abhängig (34).

Die Immuntherapie mit Tisagenlecleucel beruht auf der gentechnischen Veränderung von Immunzellen der Patientin oder des Patienten. Dabei werden mittels Leukapherese die autologen T-Zellen der Patientin oder des Patienten gewonnen und *ex vivo* mit dem Gen für einen chimären Antigenrezeptor (CAR) gegen CD19 transduziert. Nach Expansion der CAR-T-Zellen und entsprechender Vorbereitung der Patientin oder des Patienten, werden die Zellen retransfundiert. Die modifizierten T-Zellen erkennen Humanes Leukozytenantigen (*Human Leukocyte Antigen*, HLA)-unabhängig CD19-Antigene auf der Oberfläche von malignen B-Zellen im Körper der Patientin oder des Patienten und leiten die Apoptose ein (35).

Inotuzumab ozogamicin bietet eine zielgerichtete Behandlungsoption, indem es die Wirkung eines monoklonalen Antikörpers mit einem zytotoxischen Wirkstoff kombiniert. Diese Kombination ermöglicht eine effektive Zerstörung der Tumorzellen bei gleichzeitig reduzierten Nebenwirkungen, da das Zytostatikum hauptsächlich nur innerhalb der malignen Lymphoblasten freigesetzt wird. Durch diese spezifische Freisetzung bleibt die Wirkung größtenteils auf die CD22-positiven B-Vorläuferzellen beschränkt. In Deutschland ist Inotuzumab ozogamicin damit der einzige, an ein Zytotoxin gekoppelte immunologisch selektive Wirkstoff, der derzeit zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit r/r ALL der B-Vorläuferzellen zugelassen ist.

Fazit

Im Zentrum der aktuellen Behandlungsempfehlungen in der Erstlinie der pädiatrischen ALL steht die Chemotherapie (2). Insbesondere der Einsatz der Polychemotherapien führte in den letzten Jahrzehnten zu Therapiefortschritten (36, 37). Dennoch sprechen viele Patientinnen und Patienten auf die Erstlinientherapie nur unzureichend an und/oder erleiden ein Rezidiv der Erkrankung (38, 39). Die derzeitigen Therapieoptionen für Kinder und Jugendliche mit r/r B-ALL sind stark limitiert und umfassen neben einer erneuten Chemotherapie, die Behandlung mit Blinatumomab sowie eine CAR-T-Zelltherapie mit Tisagenlecleucel (32, 33, 35, 40). Aufgrund der schlechten Prognose für Kinder und Jugendliche mit r/r ALL empfehlen die aktuell gültigen Leitlinien die Aufnahme in eine klinische Studie (2, 41).

Durch die antikörperbasierte T-Zell-unabhängige Aktivität unterscheidet sich Inotuzumab ozogamicin in seinem Wirkmechanismus grundsätzlich von konventionellen Chemotherapien, vom bispezifischen Antikörperkonstrukt Blinatumomab sowie von der Therapie mit Tisagenlecleucel (35, 40). Inotuzumab ozogamicin bildet mittels der Kombination der immunologischen Selektivität des humanisierten Antikörpers G544 mit der potenten zytostatischen Aktivität des Calicheamicins eine neue, zielgerichtete, antikörperbasierte Behandlungsoption für die vulnerable pädiatrische r/r B-ALL-Population. Im Vergleich zu konventionellen Chemotherapie-Regimen weist Inotuzumab ozogamicin eine hohe Wirksamkeit sowie -effektivität bei vertretbarer systemischer Toxizität auf und stellt damit in Anbetracht der Schwere der Erkrankung eine bedeutsame Option für die kurative Behandlung der r/r B-Vorläufer-ALL im Kindes- und Jugendalter dar.

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den deutschen Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dossiers entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (deutscher Wortlaut der Fachinformation inklusive Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Besponsa [®] wird angewendet als Monotherapie für pädiatrische Patienten ab 1 Jahr mit CD22-positiver B-Vorläufer-ALL: Beim ersten Rezidiv nach Allo-hämatopoetischer Stammzelltransplantation (<i>haematopoietic stem cell transplant</i> , HSCT); nach jedem ersten Rezidiv bei Patienten mit sehr hohem Risiko (<i>Very High Risk</i> , VHR) (siehe 5.1); nach einem zweiten oder weiteren Rezidiv; und bei denen mit refraktärer Erkrankung. Patienten mit Philadelphia-Chromosom positiver (Ph ⁺) Erkrankung sollten alle relevanten BCR-ABL-gerichteten Behandlungsoptionen ausgeschöpft haben.	Ja.	06.05.2026 ^b	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“. b: Die Zulassungserweiterung für Inotuzumab ozogamicin (Besponsa[®]) vom 06.05.2026 umfasst die Behandlung von pädiatrischen Patienten ab 1 Jahr mit rezidivierter oder refraktärer CD22-positiver B-Vorläufer-ALL. Die Zulassung zur Behandlung von Erwachsenen mit rezidivierter oder refraktärer CD22-positiver B-Vorläufer-ALL wurde bereits am 29. Juni 2017 erteilt. ALL: Akute Lymphatische Leukämie; allo-: allogene; BCR-ABL: <i>Breakpoint Cluster Region-Abelson Tyrosine Kinase</i>; CD22: <i>Cluster of Differentiation 22</i>; HSCT: Hämatopoetische Stammzelltransplantation; Ph⁺: Philadelphia-Chromosom-positiv; VHR: Sehr hohes Risiko			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Die Angaben wurden der Fachinformation von Inotuzumab ozogamicin (Besponsa[®]) entnommen, Stand Mai 2026 (1).

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den deutschen Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.

Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (deutscher Wortlaut der Fachinformation inklusive Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Besponsa® wird angewendet als Monotherapie für die Behandlung von Erwachsenen mit rezidivierender oder refraktärer CD22-positiver B-Vorläufer-ALL (akuter lymphatischer Leukämie). Patienten mit Philadelphia Chromosom-positiver (Ph ⁺) rezidivierender oder refraktärer B-Vorläufer-ALL sollten eine vorhergehende erfolglose Behandlung mit mindestens 1 Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI) aufweisen.	29. Juni 2017
ALL: Akute Lymphatische Leukämie; CD22: <i>Cluster of Differentiation 22</i> ; Ph ⁺ : Philadelphia-Chromosom-positiv; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor	

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Die Angaben wurden der Fachinformation von Inotuzumab ozogamicin (Besponsa®) entnommen, Stand Mai 2026 (1).

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

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

Sofern Informationen zum Vorgehen der Informationsbeschaffung für Modul 2 im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Für Abschnitt 2.1:

Die Informationsbeschaffung für diesen Abschnitt wurde sowohl durch eine unsystematische Literaturrecherche und Freihandsuche als auch durch das Zulassungsverfahren der Europäischen Arzneimittel Agentur (*European Medicines Agency*, EMA) zugrunde liegenden Dokumente von Pfizer Europe MA EEIG erreicht. Der Wirkmechanismus von Inotuzumab ozogamicin wurde mittels öffentlich verfügbarer Publikationen (Primär- und Sekundärliteratur) (Stand: 16.04.2026) sowie anhand der vorliegenden deutschen Fachinformation (Stand: Mai 2026) dargestellt. Die in Tabelle 2-2 aufgeführte Pharmazentralnummer (PZN) wurde über die Informationsstelle für Arzneispezialitäten (IFA) GmbH beantragt.

Für Abschnitt 2.2:

Die Anwendungsgebiete von Inotuzumab ozogamicin in Deutschland wurden der deutschen Fachinformation für Inotuzumab ozogamicin (Besponsa[®]) entnommen (Stand: Mai 2026).

2.4 Referenzliste für Modul 2

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

Sollten zu den Nachweisen aus dem EU-Dossier, die Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, in den vorhergehenden Abschnitten Quellen im EU-Dossier hinterlegt sein, ist auf diese zu verweisen. Hierfür sind die Vorgaben zur Aufbereitung von Verweisen in Modul 5 in den Abschnitten 1.3 und 4.1 des Dokumentes zur Erstellung und Einreichung eines Dossiers (Anlage II.1) zu beachten.

1. Pfizer Europe MA EEIG. Besponsa® 1 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Mai 2026. 2026.
2. Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH). S1-Leitlinie Akute lymphoblastische Leukämie – ALL - im Kindesalter. Version 7.0. 2021.
3. Malard F, Mohty M. Acute lymphoblastic leukaemia. Lancet. 2020;395(10230):1146-1162.
4. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO). Akute Lymphatische Leukämie (ALL), Leitlinie. Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. Stand: März 2026. 2026.
5. Hunger SP, Mullighan CG. Redefining ALL classification: toward detecting high-risk ALL and implementing precision medicine. Blood. 2015;125(26):3977-3987.
6. Bluml S, McKeever K, Ettinger R, Smolen J, Herbst R. B-cell targeted therapeutics in clinical development. Arthritis Res Ther. 2013;15 Suppl 1(Suppl 1):S4.
7. Pui CH, Robison LL, Look AT. Acute lymphoblastic leukaemia. Lancet. 2008;371(9617):1030-1043.
8. Jabbour E, O'Brien S, Ravandi F, Kantarjian H. Monoclonal antibodies in acute lymphoblastic leukemia. Blood. 2015;125(26):4010-4016.
9. 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):325-327.
10. Chevallier P, Robillard N, Houille G, Ayari S, Guillaume T, Delaunay J, et al. Simultaneous study of five candidate target antigens (CD20, CD22, CD33, CD52, HER2) for antibody-based immunotherapy in B-ALL: a monocentric study of 44 cases. Leukemia. 2009;23(4):806-807.
11. Shah NN, Stevenson MS, Yuan CM, Richards K, Delbrook C, Kreitman RJ, et al. Characterization of CD22 expression in acute lymphoblastic leukemia. Pediatr Blood Cancer. 2015;62(6):964-969.
12. Nitschke L. CD22 and Siglec-G: B-cell inhibitory receptors with distinct functions. Immunol Rev. 2009;230(1):128-143.
13. 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):3876-3883.

14. Shor B, Gerber H-P, Sapra P. Preclinical and clinical development of inotuzumab-ozogamicin in hematological malignancies. *Molecular immunology*. 2015;67(2):107-116.
15. Yilmaz M, Richard S, Jabbour E. The clinical potential of inotuzumab ozogamicin in relapsed and refractory acute lymphocytic leukemia. *Therapeutic Advances in Hematology*. 2015;6(5):253-261.
16. Pfizer Ltd. Global Value Dossier Inotuzumab Ozogamicin (Besponsa®). 2016.
17. Pfizer Pharma GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Inotuzumab Ozogamicin (BESPONSA®). Modul 2. 2017.
18. Uy N, Nadeau M, Stahl M, Zeidan AM. Inotuzumab ozogamicin in the treatment of relapsed/refractory acute B cell lymphoblastic leukemia. *J Blood Med*. 2018;9:67-74.
19. 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):403-411.
20. Ricart AD. Antibody-drug conjugates of calicheamicin derivative: gemtuzumab ozogamicin and inotuzumab ozogamicin. *Clin Cancer Res*. 2011;17(20):6417-6427.
21. DiJoseph JF, Armellino DC, Boghaert ER, Khandke K, Dougher MM, Sridharan L, et al. Antibody-targeted chemotherapy with CMC-544: a CD22-targeted immunoconjugate of calicheamicin for the treatment of B-lymphoid malignancies. *Blood*. 2004;103(5):1807-1814.
22. Sapra P, DiJoseph J, Gerber HP. Calicheamicin Antibody-Drug Conjugates and Beyond. *Drug Delivery in Oncology: From Basic Research to Cancer Therapy*. 2011:395-410.
23. Gökbuget N, Hoelzer D. Treatment of adult acute lymphoblastic leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2006:133-141.
24. Hummel H, Topp M, Chang E, Chia V, Kelsh M. Adverse events in adults with relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia (all): a literature review of recent clinical trials. *J Leuk*. 2016;4(208):2.
25. 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):1496-1505.
26. Yiallourous M. Akute lymphoblastische Leukämie (ALL) - Ausführliche Patienteninformation. *Kinderkrebsinfo. Informationsportal zu Krebserkrankungen bei Kindern und Jugendlichen*. 2025.
27. Gökbuget N, Stanze D, Beck J, Diedrich H, Horst HA, Huttman 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(10):2032-2041.
28. Jedraszek K, Malczewska M, Parysek-Wojcik K, Lejman M. Resistance Mechanisms in Pediatric B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. *Int J Mol Sci*. 2022;23(6).
29. Möricke A, Zimmermann M, Valsecchi MG, Stanulla M, Biondi A, Mann G, et al. Dexamethasone vs prednisone in induction treatment of pediatric ALL: results of the randomized trial AIEOP-BFM ALL 2000. *Blood*. 2016;127(17):2101-2112.
30. Ohanian M, Kantarjian H, Guy D, Thomas D, Jabbour E, O'Brien S. Inotuzumab ozogamicin in B-cell acute lymphoblastic leukemias and non-Hodgkin's lymphomas. *Expert Opin Biol Ther*. 2015;15(4):601-611.

31. Quintas-Cardama A, Kantarjian HM, Cortes JE. Mechanisms of primary and secondary resistance to imatinib in chronic myeloid leukemia. *Cancer Control*. 2009;16(2):122-131.
32. Amgen Europe B.V. BLINCYTO® 38,5 Mikrogramm Pulver zur Herstellung eines Konzentrats und Lösung zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: November 2025. 2025.
33. Novartis Europharm Limited. Kymriah® $1,2 \times 10^6$ bis 6×10^8 Zellen Infusionsdispersion. Stand: September 2025. 2025.
34. Hoffmann P, Hofmeister R, Brischwein K, Brandl C, Crommer S, Bargou R, et al. Serial killing of tumor cells by cytotoxic T cells redirected with a CD19-/CD3-bispecific single-chain antibody construct. *Int J Cancer*. 2005;115(1):98-104.
35. Maude SL, Laetsch TW, Buechner J, Rives S, Boyer M, Bittencourt H, et al. Tisagenlecleucel in Children and Young Adults with B-Cell Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med*. 2018;378(5):439-448.
36. Erdmann F KP, Grabow D, Spix C.,. Deutsches Kinderkrebsregister (DKKR) - Jahresbericht 2019 (1980-2018). 2020.
37. Ma H, Sun H, Sun X. Survival improvement by decade of patients aged 0-14 years with acute lymphoblastic leukemia: a SEER analysis. *Sci Rep*. 2014;4:4227.
38. Hunger SP, Mullighan CG. Acute Lymphoblastic Leukemia in Children. *N Engl J Med*. 2015;373(16):1541-1552.
39. Mengxuan S, Fen Z, Runming J. Novel Treatments for Pediatric Relapsed or Refractory Acute B-Cell Lineage Lymphoblastic Leukemia: Precision Medicine Era. *Front Pediatr*. 2022;10:923419.
40. Hoffman LM, Gore L. Blinatumomab, a Bi-Specific Anti-CD19/CD3 BiTE((R)) Antibody for the Treatment of Acute Lymphoblastic Leukemia: Perspectives and Current Pediatric Applications. *Front Oncol*. 2014;4:63.
41. Brown P, Inaba H, Annesley C, Beck J, Colace S, Dallas M, et al. Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia, Version 2.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2020;18(1):81-112.