

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Inotuzumab ozogamicin (Besponsa®)

Pfizer Pharma GmbH

als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers

Pfizer Europe MA EEIG

Modul 3A

*Monotherapie zur Behandlung von Kindern und
Jugendlichen ab 1 Jahr mit rezidivierter oder refraktärer,
CD22-positiver B-Vorläufer-ALL*

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung, Prüfungsteilnehmer im
Geltungsbereich des SGB V

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	5
Abkürzungsverzeichnis	6
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	10
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	11
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	13
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie	13
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	14
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	14
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	15
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	15
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	31
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	38
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation	41
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	54
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	69
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer	69
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie	72
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	79
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	81
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	86
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen	89
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	91
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3	93
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	95
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	95
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen	106
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels	106
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	107
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	110
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	110
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4	111
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	112
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5	115

3.6	Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben	116
3.6.1.	Referenzliste für Abschnitt 3.6	118

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Haupt- und Subgruppen der ALL	18
Tabelle 3-2: Übersicht klinischer Symptome der ALL und deren Ursachen	20
Tabelle 3-3: Klassifikation der B- und T-lymphatischen Lymphome nach den Kriterien der WHO	21
Tabelle 3-4: Immunologische Subklassifikation der ALL nach GMALL und EGIL	22
Tabelle 3-5: Zusammenfassung der Ansprechkriterien während der Therapie bei ALL-Patientinnen und Patienten	25
Tabelle 3-6: Geschlechtsspezifische Inzidenz der lymphatischen Leukämien (Fallzahlen und standardisierte Inzidenzrate) in den Bezugsjahren 2012-2021	40
Tabelle 3-7: Altersspezifische Inzidenz der lymphatischen Leukämien (Fallzahlen und Rate) in den Bezugsjahren 2012-2021	40
Tabelle 3-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	41
Tabelle 3-9: Herleitung der Anzahl der Patientinnen und Patienten der Zielpopulation	49
Tabelle 3-10: Prognostizierte Änderung des GKV-Anteils der Zielpopulation im Anwendungsgebiet von Inotuzumab ozogamicin	53
Tabelle 3-11: Anzahl der Patientinnen und Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)	54
Tabelle 3-12: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	70
Tabelle 3-13: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	73
Tabelle 3-14: Übersicht Verbrauch DFL Inotuzumab ozogamicin pro Zyklus pro Patient	78
Tabelle 3-15: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	79
Tabelle 3-16: Angewandte Rabatte bei der Berechnung der GKV-Kosten von Inotuzumab ozogamicin (Besponsa®)	80
Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	82
Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	84
Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	85
Tabelle 3-20: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)	86
Tabelle 3-21: Dosisanpassungen bei Hämatotoxizität zu Beginn eines jeden Behandlungszyklus (Tag 1)	97

Tabelle 3-22: Dosisanpassungen bei nicht-hämatologischer Toxizität zu einem beliebigen Zeitpunkt während der Behandlung	97
Tabelle 3-23: Dosisanpassung in Abhängigkeit von der Dauer der Therapieunterbrechungen aufgrund von Toxizität	98
Tabelle 3-24: <i>Risk-Management-Plan</i>	107
Tabelle 3-25: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	112
Tabelle 3-26: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dossiers vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet	118

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Schematische Darstellung der Hämatopoese.....	15
Abbildung 3-2: ALL-Inzidenzverteilung nach Altersgruppen bei Diagnosestellung	16
Abbildung 3-3: Schematische Darstellung der Untersuchungsschritte zur Diagnose ALL.....	23
Abbildung 3-4: Flussdiagramm zur Herleitung der CD22-positiven r/r B-Vorläufer-ALL-Patientinnen und Patienten	43
Abbildung 3-5: Flussdiagramm zur Herleitung der GKV-Zielpopulation (Ergebnisse).....	51

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AAP	Apothekenabgabepreis
ABL	<i>Abelson murine leukemia viral oncogene homolog</i>
ALL	Akute Lymphatische Leukämie
ALL1AF4	<i>Acute Lymphoblastic Leukemia 1 – AF4</i> (auch MLL-AF4 bzw. KMT2A-AFF1)
Allo-	Allogen
ALT	Alanin-Aminotransferase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AML	Akute Myeloische Leukämie
ANZ	Absolute Neutrophilenzahl
AST	Aspartat-Aminotransferase
AWG	Anwendungsgebiet
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
B-ALL	ALL der B-Zelllinie
BCR	<i>Breakpoint Cluster Region</i> (Chromosom 22)
BCR-ABL	<i>Breakpoint Cluster Region – Abelson murine Leukemia</i> (Fusionsgen des Philadelphia Chromosoms)
bzw.	Beziehungsweise
CAR	Chimärer Antigenrezeptor
CD	<i>Cluster of Differentiation</i>
CHMP	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>
c-MYC	<i>v-myc Avian Myelocytomatosis Viral Oncogene Homolog</i>
COMP	<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>)
CRS	Zytokinfreisetzungssyndrom
CTCAE	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
CyIgM	<i>Cytoplasmic Immunoglobulin M</i>
CYP	Cytochrom P450

Abkürzung	Bedeutung
DFL	Durchstechflasche(n)
d.h.	Das heißt
DKKR	Deutsches Kinderkrebsregister
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	Europäische Arzneimittel Agentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EG	Europäische Gemeinschaft
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
ETV6-RUNX1	<i>ETS Variant Transcription Factor 6 – Runt-related Transcription Factor 1</i> (auch TEL-AML1)
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.
evtl.	Eventuell
FAB	<i>French-American-British</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FISH	Fluoreszenz- <i>in-situ</i> -Hybridisierung
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
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GMALL	Deutsche ALL-Studiengruppe (<i>German Multicenter study group for adult ALL</i>)
GvHD	<i>Graft-vs.-Host Disease</i>
Halbs.	Halbsatz
HLA	Humanes Leukozytenantigen (<i>Human Leukocyte Antigen</i>)

Abkürzung	Bedeutung
HLA-DR	Humanes Leukozytenantigen - <i>Antigen D Related</i>
HSCT/HSZT	Hämatopoetische Stammzelltransplantation (<i>Haematopoietic Stem Cell Transplant</i>)
ICD-10	<i>International Classification of Disease Version 10</i>
IL3-IGH	<i>Interleukin-3 – Immunoglobulin Heavy Chain</i>
IU	International Unit
KMT2A	<i>Lysine (K)-specific methyltransferase 2A</i>
KOF	Körperoberfläche
m ²	Quadratmeter
Max.	Maximal
mg	Milligramm
mm ³	Kubikmillimeter
mmol	Millimol
MLL	<i>Mixed Lineage Leukemia</i>
MRD	Minimale Resterkrankung (<i>Minimal Residual Disease</i>)
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NCI	<i>National Cancer Institute</i>
NF1	Neurofibromatose Typ 1
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
PARI	<i>Pediatric Adapted Risk Index</i>
Ph ^{+/-}	Philadelphia-Chromosom-positiv/negativ
PZN	Pharmazentralnummer
RKI	Robert-Koch Institut
RMP	<i>Risk Management Plan</i>
r/r	Rezidiert oder refraktär
r/r B-Vorläufer-ALL	Rezidierte/refraktäre B-Vorläufer Akute lymphatische Leukämie
RT-PCR	<i>Reverse Transcriptase-Polymerase Chain Reaction</i>
SEER	<i>Surveillance, Epidemiology and End Results</i>
SGB	Sozialgesetzbuch
SIgM	<i>Surface Immunoglobulin M</i>
T-ALL	ALL der T-Zelllinie
TCF3-HLF	<i>Transcription Factor 3-Hepatic Leukemia Factor</i>

Abkürzung	Bedeutung
TCF3-PBX1	<i>Transcription Factor 3- Pre-B-cell leukemia homeobox transcription factor 1</i> (auch E2A-PBX1)
TdT	<i>Terminal Desoxynucleotidyl Transferase</i>
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor
TLS	Tumorlyse Syndrom
TP53	Tumor Protein 53
TRM	Transplantationsbedingte Mortalität
u. a.	Unter anderem
UE	Unerwünschtes Ereignis
UGT	Uridindiphosphat Glucuronosyltransferase
ULN	Obere Grenze des Normalwerts (<i>Upper Limit of Normal</i>)
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 Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU
VHR	Sehr hohes Risiko (<i>Very High Risk</i>)
VOD/SOS	Venöse okklusive Leberkrankheit/Sinusoidales Obstruktionssyndrom (<i>Veno-Occlusive Disease/Sinusoidal Obstruction Syndrome</i>)
WBC	Mediane 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

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die GKV (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)
- Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) (Abschnitt 3.5)
- Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben (Abschnitt 3.6)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

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

Hinsichtlich Modul 3 betrifft dies die Abschnitte 3.2.1, 3.2.2, 3.2.6, 3.2.7, 3.4.2, 3.4.3, 3.4.4, 3.4.5, 3.4.6 und 3.4.7.

Die Verweise sind dabei bis zur untersten vorhandenen Gliederungsebene zu spezifizieren. Bei Verweisen auf Tabellen oder Abbildungen ist zusätzlich die jeweilige Tabellenbeziehungsweise 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 3 jeweils zu ergänzen beziehungsweise die jeweilige Datei in Modul 5 vorzulegen.

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 3 ohne Verweise auszufüllen und die zugehörigen Dateien in Modul 5 vorzulegen.

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. 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. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation abzustellen, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde. Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

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 Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der Gemeinsame Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 AM-NutzenV feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,
2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder
3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

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 die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Besponsa® ist indiziert als Monotherapie für die Behandlung von Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen ab 1 Jahr mit rezidivierter oder refraktärer (r/r) *Cluster of Differentiation 22* (CD22)-positiver B-Vorläufer-ALL (Akuter Lymphatischer Leukämie). Patientinnen und Patienten mit Philadelphia-Chromosom-positiver (Ph⁺) rezidivierter oder refraktärer B-Vorläufer-ALL sollten eine vorhergehende erfolglose Behandlung mit mindestens 1 Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI) aufweisen. Bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten ist die Behandlung angezeigt beim ersten Rezidiv nach allogener (allo-) hämatopoetischer Stammzelltransplantation (HSZT); nach jedem ersten Rezidiv bei Kindern und Jugendlichen mit sehr hohem Risiko (*Very High Risk*, VHR); nach einem zweiten oder weiteren Rezidiv; und bei denen mit refraktärer Erkrankung. Patientinnen und Patienten mit Ph⁺ Erkrankung sollten alle relevanten *Breakpoint Cluster Region - Abelson murine Leukemia* (BCR-ABL)-gerichteten Behandlungsoptionen ausgeschöpft haben (1).

Das vorliegende Dossier befasst sich mit der Indikationserweiterung für **Kinder und Jugendliche ab 1 Jahr** mit r/r CD22-positiver B-Vorläufer-ALL.

Die Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) entfällt, da Besponsa® mit dem Wirkstoff Inotuzumab ozogamicin den Status eines Arzneimittels zur Behandlung eines seltenen Leidens gemäß Artikel 3 der Verordnung (Europäische Gemeinschaft (EG)) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates der Europäischen Union (EU) vom 16.12.1999 hat (2-4). Der medizinische Zusatznutzen von Inotuzumab ozogamicin gilt durch die Zulassung gemäß §35a Sozialgesetzbuch (SGB) V Absatz (Abs.) 1 Satz 10 Halbsatz (Halbs.) 2 Sozialgesetzbuch (SGB) V, als belegt. Nachweise zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zu einer zVT müssen nicht vorgelegt werden. Es ist lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens darzustellen.

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. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Aufgrund des Status eines Arzneimittels zur Behandlung eines seltenen Leidens von Besponsa® mit dem Wirkstoff Inotuzumab ozogamicin muss kein Nachweis zum Zusatznutzen im Verhältnis zu einer zVT vorgelegt werden (Abschnitt 3.1.1). Es wird daher keine zVT im Dossier benannt.

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. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.1 und 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Als Grundlage für den Abschnitt 3.1 wurde die Fachinformation von Inotuzumab ozogamicin herangezogen (1). Als weitere Quellen zur Beschreibung des Orphan Drug Status dienten die Unterlagen der Europäischen Arzneimittel Agentur (*European Medicines Agency*, EMA), des *Committee for Orphan Medicinal Products* (COMP) und der Europäischen Kommission (2-4).

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.1 bis 3.1.3 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.

1. Pfizer Europe MA EEIG. Besponsa® 1 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Mai 2026. 2026.
2. European Medicines Agency (EMA). Public summary of opinion on orphan designation for inotuzumab ozogamicin for the treatment of B-cell acute lymphoblastic leukaemia (EU/3/13/1127). 2013.
3. European Medicines Agency (EMA). Recommendation for maintenance of orphan designation at the time of marketing authorisation for Besponsa (inotuzumab ozogamicin) for the treatment of B-cell acute lymphoblastic leukaemia. 2017.
4. Europäische Kommission. Durchführungsbeschluss der Kommission vom 6.5.2026 zur Änderung der mit dem Beschluss C(2017) 4655 final erteilten Zulassung für das Humanarzneimittel für seltene Leiden „Besponsa - Inotuzumab Ozogamicin“. 2026.

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.

Sofern Informationen zur Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation 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.

Hintergrund der Erkrankung

Leukämien sind maligne Erkrankungen des hämatopoetischen Systems, die durch eine unkontrollierte Proliferation entarteter weißer Blutkörperchen (Leukozyten) charakterisiert sind. Sie entstehen durch klonales Wachstum fehlregulierter Vorläuferzellen, die aus verschiedenen Entwicklungsstadien der Hämatopoese hervorgehen können. Diese Leukämiezellen (Blasten) akkumulieren im Blut sowie in Organen wie Knochenmark, Milz, Leber und Lymphknoten, persistieren in einem unreifen Zustand, weisen morphologische Anomalien auf und sind funktionell beeinträchtigt (Abbildung 3-1) (1).

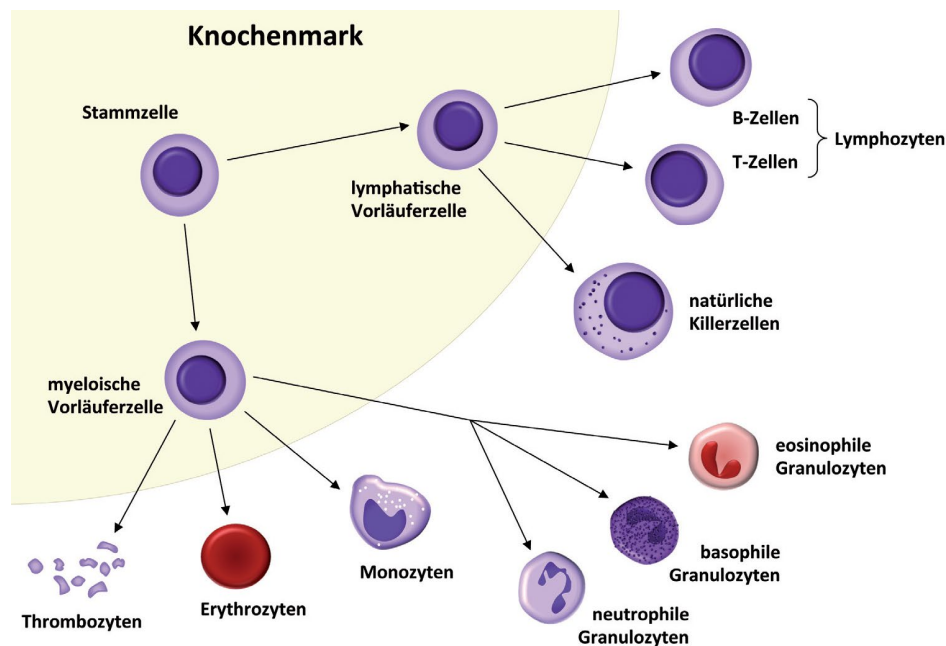


Abbildung 3-1: Schematische Darstellung der Hämatopoese

Quelle (2)

Leukämien werden anhand ihres Verlaufs in akut oder chronisch sowie anhand ihres Ursprungs in lymphatisch oder myeloisch klassifiziert. Die akute lymphatische Leukämie betrifft unreife lymphatische Vorläuferzellen (B- oder T-Zellen) und tritt vor allem bei Kindern auf. Ein besonderes Augenmerk sei auf die Fusion der *Breakpoint Cluster Region* (BCR) auf Chromosom 22 mit der *Abelson murine leukemia viral oncogene homolog* (ABL)-Region auf Chromosom 9 gelegt, die zur Expression des BCR-ABL1-Fusionsproteins führt. Diese Fusion resultiert in der Translation einer konstitutiv aktiven Tyrosinkinase, die das unkontrollierte Zellwachstum fördert und maßgeblich zur Entstehung der Leukämie beiträgt (3, 4).

Akute Lymphatische Leukämie: Die häufigste Form der Leukämien im Kindesalter

Bei der ALL wird in B-Zell- und T-Zell-vermittelte Formen unterschieden, wobei in pädiatrischen Patientinnen und Patienten die ALL der B-Zelllinie (B-ALL) mit etwa 80-85 % die häufigste Form darstellt (5, 6). Die B-ALL entsteht durch die maligne Transformation unreifer B-Zell-Vorläufer, die sich unkontrolliert vermehren und die physiologische Hämatopoese im Knochenmark verdrängen. Dies führt zu einer Knochenmarkinsuffizienz mit den klinischen Folgen einer Anämie, Thrombozytopenie und Neutropenie, die sich in Symptomen wie Fatigue, erhöhter Infektanfälligkeit und Blutungsneigung manifestieren (7).

Obwohl die ALL in allen Altersgruppen auftreten kann, erkranken vermehrt Kinder. Mit einem Anteil von ca. 80 % stellt die ALL die häufigste Leukämieform im Kindesalter dar (8, 9). Besonders häufig ist sie bei Kindern unter 5 Jahren mit einem Häufigkeitsgipfel von 5,3 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner und Jahr (10) (Abbildung 3-2). Das Risiko, an einer ALL zu erkranken, ist bei Jungen etwa 1,4-mal höher als bei Mädchen (11).

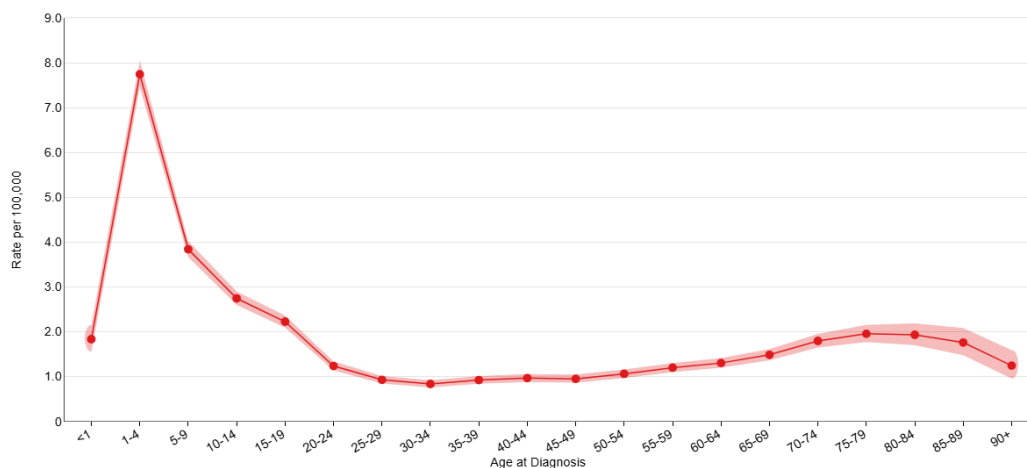


Abbildung 3-2: ALL-Inzidenzverteilung nach Altersgruppen bei Diagnosestellung

Die Abbildung zeigt zwischen 2018 und 2022 erhobene Daten des US-amerikanischen Programms Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER), welches Daten aus amerikanischen Krebsregistern sammelt und veröffentlicht. Die Grafik stellt die Inzidenzrate pro 100.000 Personen nach Altersgruppen dar. Es gibt einen Häufigkeitsgipfel in der Altersgruppe unter 5 Jahren, während die Erkrankungsraten in den anschließend höheren Altersgruppen auf einem vergleichsweise konstanten Niveau verbleiben.

Quelle (12)

Refraktäre und rezidierte ALL (r/r ALL) in der pädiatrischen Population

Patientinnen und Patienten, die nach einer Erstlinientherapie in Remission waren, dann aber wieder erkranken, gelten als rezidiert. Etwa 20 % der pädiatrischen Patientinnen und Patienten erleiden ein Rezidiv, die meisten innerhalb der ersten 2 Jahre nach Therapieende. Rezidive können entweder im Knochenmark (medulläres Rezidiv) oder außerhalb des Knochenmarks, z. B. im Zentralnervensystem oder in den Hoden (extramedulläres Rezidiv) auftreten (13). Die Krankheitsprognose in Folge eines Rezidivs hängt von verschiedenen Faktoren ab, unter anderem vom Zeitpunkt des Rezidivs, von den ursprünglichen genetischen Veränderungen und vom Ansprechen auf eine erneute Chemotherapie. Dabei haben Patientinnen und Patienten mit einem späten Rezidiv (> 36 Monate nach Diagnosestellung) bessere Heilungschancen als Patientinnen und Patienten mit einem frühen Rezidiv oder refraktären Verlauf (14).

Eine refraktäre ALL ist definiert als eine Erkrankung, bei der trotz intensiver Induktionstherapie kein vollständiges Ansprechen (Komplette Remission [*Complete Remission*, CR]) erreicht wird oder bei der nach mehreren Therapielinien weiterhin Leukämiezellen nachweisbar sind. Dies kann sich in einer fehlenden Reduktion der Blasten im Knochenmark auf unter 5 % oder in einer anhaltenden minimalen Resterkrankung (*Minimal Residual Disease*, MRD) äußern. Die refraktäre ALL stellt eine prognostisch ungünstige Entität dar und ist mit einem hohen Risiko für Krankheitsprogression und therapieassoziierte Komplikationen assoziiert (15).

Die Rate refraktärer ALL-Fälle in der pädiatrischen Population liegt bei etwa 2-3 %. Die refraktäre Erkrankung stellt eine besondere therapeutische Herausforderung dar, da konventionelle Chemotherapien häufig keine ausreichende Wirkung zeigen (5, 16, 17). In diesen Fällen kommen alternative Therapieansätze wie Hochdosischemotherapie, Stammzelltransplantation oder zielgerichtete Immuntherapien (z. B. CD19-gerichtete chimäre Antigenrezeptor (CAR)-T-Zelltherapie sowie bispezifische Antikörper wie Blinatumomab) zum Einsatz (18, 19).

Sowohl die rezidierte als auch die refraktäre ALL sind im Vergleich zur Ersterkrankung mit einer deutlich schlechteren Prognose assoziiert, insbesondere wenn eine frühe Chemotherapieresistenz oder ein Hochrisikogenotyp vorliegt. Während die Heilungsrate bei der Standardrisiko-ALL bei über 90 % liegt, beläuft sich die Heilungsrate bei der refraktären oder rezidierten ALL je nach Therapieoption häufig auf unter 30-40 % (20).

Pathogenese

Die Entstehung der ALL beruht auf der Entartung lymphozytärer Zellen im Knochenmark, die auf somatische Mutationen zurückzuführen ist. Die resultierende sukzessive Abnahme normal ausgereifter Zellen im Blut verursacht das Entstehen von Zytopenien der verschiedenen Blutzelltypen (10).

Basierend auf dem lymphozytären Ursprung der malignen Blasten wird die ALL in zwei Hauptgruppen unterteilt: die ALL der T-Zelllinie (T-ALL) und die B-ALL. Dabei stellt in erwachsenen Patientinnen und Patienten die B-ALL mit etwa 75 % die häufigere Untergruppe der ALL dar. Die B-ALL wird weiter unterteilt in B-Vorläufer-ALL, welche die Subtypen *pro*-B-ALL, *common*-B-ALL und *prä*-B-ALL einschließt. Den seltensten Subtyp der B-ALL stellt die reife B-ALL dar, bei welcher ausdifferenzierte B-Lymphozyten entartet sind (Tabelle 3-1).

Tabelle 3-1: Haupt- und Subgruppen der ALL

Bezeichnung	Inzidenz ^a
B-ALL	ca. 75 %
B-Vorläufer-ALL	
B-I (<i>pro</i> -B-ALL)	15 %
B-II (<i>common</i> -B-ALL)	71 %
B-III (<i>prä</i> -B-ALL)	14 %
T-ALL	24 %
Quelle: (10)	
a: Die dargestellte Inzidenzverteilung basiert auf der Datenlage erwachsener Patientinnen und Patienten mit ALL.	
ALL: Akute Lymphatische Leukämie	

Die Pathogenese der B-ALL kann durch eine Vielzahl genetischer Aberrationen getrieben werden, darunter chromosomale Translokationen wie t(12;21) (ETV6-RUNX1) oder t(9;22) (BCR-ABL1, Philadelphia-Chromosom), die zu einer gestörten Differenzierung und gesteigerten Proliferation der Leukämiezellen führen. Neben genetischen Veränderungen spielen auch epigenetische Mechanismen, wie ein aberrantes DNA-Methylierungsmuster sowie Histonmodifikationen, eine entscheidende Rolle in der Pathogenese der Erkrankung (21, 22).

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 (8, 10).

Die sukzessive Insuffizienz der physiologischen Hämatopoese aufgrund der Lymphoblasten-Akkumulation im Knochenmark (Tabelle 3-2) bewirkt, dass die betroffenen Patientinnen und Patienten charakteristische Symptome wie Müdigkeit und Erschöpfung (Fatigue-Syndrom), Leistungsminderung, Schwindel, Infektionsneigung sowie Blutungs- und Hämatomneigung aufweisen (10). 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 Patientinnen und Patienten massiv eingeschränkt. Dadurch können sich leichter schwere Infektionen manifestieren, die unter gegebenen Umständen unbehandelt zum Tod führen können (23). Zudem können schwere Blutungen, welche durch die Thrombozytopenie entstehen, ebenfalls zum Tod der ALL-Patientinnen und Patienten führen (8, 24).

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 (8).

Weiterhin sind bei fast 60 % der Patientinnen und 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 (8, 10, 25).

Die Symptome beeinträchtigen die Patientinnen und Patienten stark und sind deshalb höchst patientenrelevant. Aufgrund der raschen Krankheitsprogression führt eine unbehandelte ALL zumeist innerhalb weniger Wochen oder Monate zum Tod der Patientinnen und Patienten. Trotz optimierter Primärtherapie liegt das mediane Gesamtüberleben der Patientinnen und Patienten in Rezidivtherapie derzeit bei 8,4 Monaten mit einer sehr niedrigen 3-Jahres-Überlebensrate von 24 % nach Erhalt einer HSZT (8, 26).

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: (10) 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:

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

In der aktuellen Diagnostik hat die FAB-Klassifikation (L1-L3) weitgehend an Bedeutung verloren. Lediglich eine L3-Morphologie weist auf eine Burkitt-Leukämie hin und erfordert eine Bestätigung durch Immunphänotypisierung sowie den Nachweis einer MYC-Translokation (10).

Die heute gebräuchlichste Klassifikation ist die WHO-(HAEM5)- bzw. ICC-Klassifikation, die zytologische, immunologische und umfassende molekulargenetische Kriterien integriert. Sie ordnet die ALL als lymphatische Vorläufer-Neoplasie der B- oder T-Zelllinie ein und differenziert sie anhand des Blastenanteils im Knochenmark: Bei $< 25\%$ liegt ein lymphoblastisches Lymphom (LBL) vor, während ein Befall von $\geq 25\%$ die Diagnose einer ALL begründet. Beide Klassifikationssysteme definieren zahlreiche molekulare Subgruppen, wobei in der WHO-Klassifikation inzwischen 12 und in der ICC-Klassifikation 22 diagnostisch relevante Subgruppen der B-Vorläufer-ALL beschrieben sind, ergänzt durch mehrere (teilweise provisorische) Subgruppen der T-ALL (Tabelle 3-3) (10).

Neben dieser internationalen 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 ermöglicht dabei die Zuordnung zur B-ALL oder T-ALL, sowie die Bestimmung des Differenzierungsstadiums der Zellen. Abhängig vom Differenzierungsgrad wird hierbei in weitere Subgruppen der B- oder T-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 B- und T-lymphatischen Lymphome nach den Kriterien der WHO

B-lymphatische Leukämie/B-lymphatisches Lymphom

- *B-lymphatische Leukämie/ B-lymphatisches Lymphom, nicht näher benannt*
- *B-lymphatische Leukämie/ B-lymphatisches Lymphom mit wiederkehrenden genetischen Anomalien*
 - B-lymphoblastische Leukämie/ B-lymphatisches Lymphom mit t(9;22)(q34;q11.2); *BCR-ABL1*
 - B-lymphoblastische Leukämie/ B-lymphatisches Lymphom mit t(v;11q23); *MLL* rearrangiert
 - B-lymphoblastische Leukämie/ B-lymphatisches Lymphom mit t(12;21)(p13;q22); *TEL-AML1 (ETV6-RUNX1)*
 - B-lymphoblastische Leukämie/ B-lymphatisches Lymphom mit Hyperdiploidie
 - B-lymphoblastische Leukämie/ B-lymphatisches Lymphom mit Hypodiploidie (hypodiploide ALL)
 - B-lymphoblastische Leukämie/ B-lymphatisches Lymphom mit t(5;14)(q31;q32); *IL3-IGH*
 - B-lymphoblastische Leukämie/ B-lymphatisches Lymphom mit t(1;19)(q23;q13.3); *TCF3-PBX1*

T-lymphatische Leukämie/T-lymphatisches Lymphom

Quelle: (27)

ALL: Akute Lymphatische Leukämie; *BCR-ABL*: Breakpoint Cluster Region - Abelson murine Leukemia; *ETV6-RUNX1*: ETS Variant Transcription Factor 6 – Runt-related Transcription Factor 1 (auch *TEL-AML 1*); *IL3-IGH*: Interleukin-3 – Immunoglobulin Heavy Chain; *MLL*: Mixed Lineage Leukemia; *TCF3-PBX1*: Transcription Factor 3-Pre-B-cell leukemia homeobox transcription factor 1

Tabelle 3-4: Immunologische Subklassifikation der ALL nach GMALL und EGIL

Subgruppe	Immunphänotypisierung	Zyto-/Molekulargenetik	
Bezeichnung	Charakteristische Marker (Antigene)	Häufige Aberrationen	Molekulare Marker
Klassifikation nach GMALL/ EGIL			
B-ALL	TdT+/-, CD34+/-, CD19+ u./o. cyCD79a+ u./o. (cy)CD 22+, sIg-, kappa-, lambda		
• B-I (<i>pro-B</i>)	CD10-	t(4;11)	<i>ALL1AF4</i>
• B-II (<i>common-B</i>)	CD10+	t(9;22)	<i>BCR-ABL</i>
• B-III (<i>prä-B</i>)	cyIgM+	t(9;22); t(1;19)	<i>BCR-ABL/E2A-PBX1</i>
T-Linien ALL	TdT+, cyCD3+, CD7+, MPO-		
Quelle: (10, 28) ALL: Akute Lymphatische Leukämie; <i>ALL1AF4</i> : <i>Acute Lymphoblastic Leukemia 1 – AF4</i> ; <i>BCR-ABL</i> : <i>Breakpoint Cluster Region – Abelson murine Leukemia</i> ; CD: <i>Cluster of Differentiation</i> ; <i>c-MYC</i> : <i>v-myc Avian Myelocytomatosis Viral Oncogene Homolog</i> ; CyIgM: <i>Cytoplasmic Immunoglobulin M</i> ; <i>E2A-PBX1</i> : <i>E2A (TCF3) – Pre-B-cell leukemia homeobox transcription factor 1</i> ; HLA-DR: <i>Humanes Leukozytenantigen - Antigen D Related</i> ; SIgM: <i>Surface Immunoglobulin M</i> ; TdT: <i>Terminal Desoxynucleotidyl Transferase</i> ; t(X;X): Translokation			

Diagnostik

Erstdiagnostik

Bei Patientinnen und 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) (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 (10). Beim Vorhandensein von Blasten im Blut sowie beim Auftreten von Zytopenien (Erythrozytopenie, Thrombozytopenie und Granulozytopenie) werden die Kinder und Jugendlichen mit Verdacht auf eine mögliche akute Leukämie aufgrund des fulminanten Krankheitsverlaufs zur weiteren Untersuchung in eine Klinik für Krebserkrankungen und Blutkrankheiten bei Kindern überwiesen (2, 8).

Obligat wird im weiteren diagnostischen Prozess eine Knochenmarksuntersuchung mittels Knochenmarkspunktion durchgeführt. Dass die Patientin oder der Patient an einer akuten lymphatischen Leukämie leidet gilt als bewiesen, wenn der Anteil an lymphatischen Blasten im Knochenmark 25 % oder mehr beträgt (10).

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 5 % leukämischer Zellen an der Gesamtheit der kernhaltigen Zellen (10). Durch anschließende immunphänotypische Untersuchungen per Durchflusszytometrie kann aufgrund der Oberflächenmarker die Krankheit in T-ALL und B-ALL sowie in die entsprechenden Subgruppen differenziert werden (10). Zudem dient die immunphänotypische Untersuchung der unabhängigen Bestätigung der ALL-Diagnose (2). 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 (8, 10, 29-31).

Zudem wird, neben dem Vorhandensein des Philadelphia-Chromosoms, mittels molekularbiologischer und immunologischer Verfahren auch die Expression anderer Zielstrukturen, wie z. B. CD22, überprüft, um eine bestmögliche Therapieoption individuell für Patientinnen und Patienten auszuwählen (8, 10).

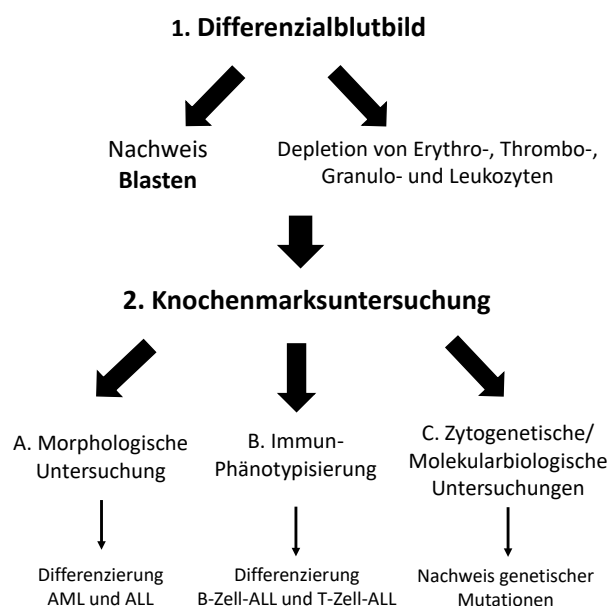


Abbildung 3-3: Schematische Darstellung der Untersuchungsschritte zur Diagnose ALL

ALL: Akute Lymphatische Leukämie; AML: Akute Myeloische Leukämie

Modifiziert nach (2).

Verlaufskontrolle

Während der Therapie wird das Ansprechen der ALL-Patientinnen und 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 CR erreicht (Tabelle 3-5) (10, 28, 30, 32, 33).

Gemäß der aktuellen Leitlinie ist eine CR nur dann gegeben, wenn kein extramedullärer Krankheitsbefall nachweisbar ist und keine MRD von ≥ 1 % vorliegt. Ein MRD-Wert von unter 1 % ist dabei für die Bestätigung einer vollständigen Remission gemäß der aktuellen hämatologischen Responsekriterien erforderlich (10).

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 (34, 35).

Durch molekularbiologische und durchflusszytometrische Untersuchungsmethoden ist eine höhere Sensitivität (Detektionsgrenze: weniger als 10^{-4} leukämische Zellen) bei der Detektion des Therapieansprechens möglich. Sind bei Patientinnen und Patienten in Remission nach Anwendung dieser Methoden noch Lymphoblasten detektierbar, wird von einer MRD gesprochen (31, 36, 37).

Sind in diesen Untersuchungen keine leukämischen Zellen nachweisbar, hat die ALL-Patientin oder der ALL-Patient einen negativen MRD-Status erreicht (MRD-Negativität), was einer Remission auf zellulärer bzw. molekularer Ebene entspricht (Tabelle 3-5) (38). Die Überprüfung des MRD-Status während der Therapie und Nachsorge ist fester Bestandteil der ALL-Behandlung in Deutschland und unmittelbar relevant für die Therapiesteuerung (10, 39).

Diagnose eines Rezidivs

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 (40). Dazu gehört unter anderem die Diagnostik möglicher therapeutischer Zielstrukturen wie der Oberflächenmarker oder die *BCR-ABL*-Tyrosinkinase (40). Bei intensiv behandelbaren Patientinnen und Patienten gehört grundsätzlich eine Typisierung der humanen Leukozytenantigene (*Human Leukocyte Antigen*, HLA) zur Primärdiagnostik, da für diese Patientinnen und Patienten eine 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 (41).

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 (10).

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

Ansprechen	Ansprechkriterien	Sensitivität Detektion	Nachweis des Ansprechens
CR	<u>Im Knochenmark:</u> • < 5 % Blasten detektierbar <u>Im Blut:</u> • 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	• Mikroskopische Detektion der Blasten im Knochenmark • Differentialblutbild
CRi	<u>Im Knochenmark:</u> • < 5 % Blasten detektierbar <u>Im Blut:</u> • keine Blasten detektierbar • Thrombozyten $< 100.000/\mu\text{l}$ • ANZ $< 1000/\mu\text{l}$ Kein Vorliegen einer extramedullären Erkrankung	$> 10^{-2}$ Blasten	• Mikroskopische Detektion der Blasten im Knochenmark • Differentialblutbild
MRD-Status	<u>Im Knochenmark:</u> • wenn $\leq 0,01$ % Blasten detektierbar, dann MRD negativ Normales Blutbild Kein Vorliegen einer extramedullären Erkrankung	$\leq 10^{-4}$ Blasten	• Durchflusszytometrie und/oder RT-PCR
Quelle: (28, 30, 42) CR: Komplette Remission; CRi: Komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Regeneration; ANZ: Absolute Neutrophilenzahl; μl : Mikroliter; MRD: Minimale Resterkrankung; RT-PCR: <i>Reverse Transkriptase-Polymerase Chain Reaction</i>			

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 (10).

Es wird angenommen, dass eine Vielzahl verschiedener Umwelteinflüsse die Entstehung der ALL fördern (43). 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 (43). 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 (43). Andere Faktoren, welche das Risiko an ALL zu erkranken potenziell erhöhen, sind das Geschlecht und das Alter der Patientinnen und Patienten (44, 45). Weiterhin sind auch genetische Erkrankungen wie die Trisomie 21 mit einem höheren Risiko der Entstehung einer ALL assoziiert (43, 45).

Prognose und prognostische Faktoren der pädiatrischen ALL***Prognostische Faktoren vor der Erstlinientherapie***

Die Prognose der pädiatrischen ALL hat sich in den letzten Jahrzehnten deutlich verbessert, wobei das Verständnis spezifischer Prognosefaktoren eine entscheidende Rolle spielt. Diese Faktoren ermöglichen eine individuelle Risikostratifizierung und haben einen entscheidenden Einfluss auf die Therapieplanung. Die Progredienz der pädiatrischen ALL wird durch folgende Prognosefaktoren beeinflusst:

- das Alter der Patientinnen und Patienten bei Erstdiagnose
- die mediane Leukozytenzahl (*White Blood Cell Count*, WBC) bei Erstdiagnose
- morphologische und immunphänotypische Faktoren
- das Vorhandensein chromosomaler Aberrationen und genetischen Veränderungen

Das Alter des Kindes zum Zeitpunkt der Diagnose ist ein wichtiger Indikator für die Prognose. Kinder zwischen 1 und 10 Jahren haben tendenziell bessere Heilungschancen. Insbesondere Säuglinge unter einem Jahr haben eine ungünstigere Prognose aufgrund spezifischer biologischer Merkmale wie hoher WBC-Ausgangswerte, pro-B-Immunphänotyp und CD10-Negativität (46). Die aktuelle medizinische Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) stuft diese jüngsten Patientinnen und Patienten aufgrund ihrer besonderen gesundheitlichen Herausforderungen in spezielle Intensivbetreuungsprogramme ein (8). Gleichzeitig weisen Jugendliche ab dem 10. Lebensjahr im Vergleich zu jüngeren Kindern eine erhöhte Rezidivrate auf. Beide Altersgruppen (< 1 Jahr und > 10 Jahre) zeigen zudem eine erhöhte Anfälligkeit für therapiebegleitende Gesundheitsprobleme wie schwere Infektionsverläufe, was die Notwendigkeit intensivmedizinischer Begleitmaßnahmen unterstreicht. Im Gegensatz dazu zeigen Patientinnen und Patienten im Alter von 2 bis 10 Jahren eine deutlich positivere Prognoseentwicklung (30).

Der Leukozytenzahl wird ebenfalls eine zentrale Rolle bei der Beurteilung des Krankheitsverlaufs und der Therapieplanung zugesprochen. Die normale Leukozytenzahl bei Kindern liegt zwischen 4.000 und 10.000 Leukozyten/ μ l (47). Abweichungen von diesem Bereich können bereits erste Hinweise auf eine zugrunde liegende Erkrankung geben. Insbesondere stark erhöhte Werte von über 50.000 Leukozyten/ μ l gelten als prognostisch kritischer Faktor, da sie häufig mit einem aggressiven Krankheitsverlauf und einem erhöhten Risiko für Komplikationen wie Rezidive oder Therapieversagen einhergehen (47). Zudem besteht bei hohen Werten (über 100.000/ μ l) die Gefahr einer so genannten Leukostase – ein lebensbedrohlicher Zustand, bei dem die massenhaft vorhandenen Leukämiezellen kleine Blutgefäße verstopfen und beispielsweise zu neurologischen Ausfällen oder Atemnot führen können (48). Deshalb ist in solchen Fällen nicht nur eine rasche, sondern auch eine besonders intensive Chemotherapie notwendig, oft kombiniert mit unterstützenden Maßnahmen wie gezielter Flüssigkeitszufuhr oder harnsäuresenkenden Medikamenten, um ein Tumorlyse-Syndrom zu verhindern (49).

Ein weiterer wichtiger prognostischer Faktor ist die morphologische und immunphänotypische Untersuchung, die die Einteilung der B-ALL oder T-ALL ermöglicht.

Kinder mit angeborenen genetischen Erkrankungen wie z. B. dem Down-Syndrom (Trisomie 21) haben ein erhöhtes Risiko, an einer ALL zu erkranken (50). Das Down-Syndrom, das bei etwa 1 von 700 Neugeborenen auftritt, führt 14- bis 20-mal häufiger zu akuten Leukämien als bei gesunden Kindern (51, 52). Auch andere genetische Defekte wie die Neurofibromatose Typ 1 (NF1), das Bloom-Syndrom, das Shwachman-Diamond-Syndrom, das Louis-Bar-Syndrom und die Agammaglobulinämie sind mit einem erhöhten Risiko für Leukämie verbunden (8, 53).

Zusätzlich spielen chromosomale Aberrationen als Prognosefaktoren eine wichtige Rolle. Das Philadelphia-Chromosom und das t(4;11)-Chromosom kommen in 3-5 % (54) bzw. 2 % der pädiatrischen ALL-Fälle vor und sind mit einem erhöhten Rezidivrisiko assoziiert (8).

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 Patientinnen und Patienten,
- und die Anzahl der erhaltenen Salvage-Therapien.

Das Erreichen einer CR innerhalb der ersten 4 Wochen nach Therapiebeginn ist ein wichtiger Prognosefaktor. Kinder, die erst nach mehr als 4 Wochen eine CR erreichen, haben eine deutlich höhere Rezidivrate mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von etwa 24 % im Vergleich zu über 90 % bei frühem Ansprechen (55).

Ein Anteil von 2,4-3,5 % der pädiatrischen ALL-Patientinnen und Patienten erreichen trotz intensiver Induktionstherapie keine Remission und gelten damit als therapierefraktär (56, 57). Mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von 15-50 % haben Patientinnen und Patienten mit refraktärer ALL eine niedrige Gesamtüberlebensrate (58-60). Ein fehlendes Ansprechen auf die Erstlinientherapie ist daher ein ungünstiger Prognosefaktor für den weiteren Verlauf der ALL im Kindesalter (61).

Die Dauer der ersten Remission bietet weitere prognostische Hinweise. Die Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs ist in den ersten 2 Jahren nach Erreichen der Remission am höchsten, wobei der Zeitpunkt des Rezidivs eine entscheidende prognostische Rolle spielt (62, 63). Frührezidive sind häufig mit einer ungünstigeren Prognose verbunden. Spätere Rezidive, insbesondere wenn sie isoliert im ZNS auftreten, weisen dagegen auf bessere Heilungschancen hin (14, 63, 64).

Der Nachweis einer MRD hat sich als weiterer wichtiger unabhängiger Prognosefaktor für das Rezidivrisiko bei der ALL-Therapie im Kindesalter erwiesen und wird daher zur Therapiesteuerung eingesetzt (65-70). Studien zeigen, dass MRD-Messungen, insbesondere in der frühen Phase der Induktionstherapie sowie während oder nach der Induktionstherapie, das Therapieansprechen und das Langzeitüberleben zuverlässig bestimmen können (66, 71-78). Bereits bei sehr niedrigen MRD-Werten ab $\geq 0,01$ % ist das Rezidivrisiko bei Patientinnen und Patienten signifikant erhöht (67). Diese prognostische Relevanz bleibt auch bestehen, selbst wenn zusätzliche Risikofaktoren wie genetische Merkmale in die Bewertung einbezogen werden (66, 72, 73). Die Früherkennung der MRD bietet zudem die Möglichkeit einer risikoadaptierten Therapieanpassung: Patientinnen und Patienten mit hohem MRD-Wert können intensiver behandelt werden, während MRD-negative Patientinnen und Patienten mit günstigen Eigenschaften von weniger belastenden Therapien profitieren (70).

Das Alter der Patientinnen und Patienten ist besonders bei r/r ALL-Patientinnen und Patienten prognostisch relevant, da die Wahrscheinlichkeit des erneuten Erreichens einer Remission mit höherem Alter geringer ist. So konnte für Patientinnen und Patienten, bei denen die Erstlinientherapie versagt hat und welche eine *Salvage*-Therapie erhalten haben, gezeigt werden, dass bei 53 % der Patientinnen und Patienten bis 25 Jahren, aber nur bei 25 % der Patientinnen und Patienten über 25 Jahren eine erneute Remission erreicht wurde (26). Eine umfassende statistische Analyse zeigte, dass das Alter bei der Diagnose einen großen Einfluss auf die Überlebenschancen von Kindern mit ALL hat. Kinder, bei denen im Alter von 1 bis 4 Jahren ALL diagnostiziert wurde, hatten ein um 82 % geringeres Sterberisiko als Säuglinge, die im ersten Lebensjahr erkrankten. Auch ältere Kinder schnitten besser ab: Bei den 5- bis 9-Jährigen lag das Risiko um 75 %, bei den 10- bis 14-Jährigen um 57 % und bei den 15- bis 19-Jährigen um 32 % niedriger. Diese Ergebnisse zeigen deutlich, dass das Alter zum Zeitpunkt der Diagnose einen entscheidenden Einfluss auf die Überlebenschancen hat (79).

Auch die Anzahl der erhaltenen *Salvage*-Therapien, die nach Versagen der Erstlinientherapie zur Behandlung der r/r ALL-Patientinnen und Patienten eingesetzt werden, ist von prognostischer Relevanz. Die abnehmende Wirksamkeit jeder weiteren *Salvage*-Therapie zeigt sich deutlich in den Remissionsraten. Während bei einer frühen ersten *Salvage*-Therapie 83 % der pädiatrischen Patientinnen und Patienten eine komplette Remission erreichen, nimmt diese Rate mit fortschreitenden Therapielinien deutlich ab. Bei der zweiten *Salvage*-Therapie sinkt sie bereits auf 44 % und bei der dritten *Salvage*-Therapie erreichen dies nur noch 27 % der Patientinnen und Patienten (80). Weiterhin ist die fünfjährige krankheitsfreie Überlebensrate bei Patientinnen und Patienten, die eine *Salvage*-Therapie erhalten haben, signifikant besser als bei Patientinnen und Patienten, die mit zwei oder mehr *Salvage*-Therapien behandelt wurden (80).

Zusammengefasst stellen die in Leitlinien benannten Therapieziele Remission und MRD-Negativität wichtige prognostische Faktoren dar, deren erfolgreiches Erreichen das Langzeitüberleben der pädiatrischen r/r ALL-Patientinnen und Patienten maßgeblich begünstigt (10, 81). Aufgrund ihrer prognostischen Relevanz ist das primäre Therapieziel der 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 das Alter der Patientinnen und Patienten und durch die steigende Anzahl der durchgeführten *Salvage*-Therapien.

Charakterisierung der Zielpopulation

Die Mehrheit der pädiatrischen ALL-Patientinnen und Patienten (etwa 90 %) erreicht nach einer intensiven Erstlinientherapie eine Remission (8, 82). Etwa 15 % dieser Patientinnen und Patienten erleiden jedoch ein Rezidiv, wobei die Prognose nach einem Rezidiv ungünstiger ist als bei der Ersterkrankung - die 5-Jahres-Überlebensrate für alle Patientinnen und Patienten mit einem ALL-Rezidiv liegt bei 50-60 % (8).

Kinder mit einer primär refraktären Erkrankung haben eine ähnlich schlechte Prognose. Eine Meta-Analyse zeigt, dass die geschätzte 10-Jahres-Überlebensrate bei Kindern im Alter von 0 bis 18 Jahren mit dieser Erkrankung 32 % beträgt (83).

Unbehandelt führt die r/r ALL bei Kindern innerhalb weniger Monate zum Tod. Das Erreichen einer CR ist daher entscheidend, um die Möglichkeit einer allogenen HSZT (hämatopoetische Stammzellen werden einem Spender entnommen) zu eröffnen, die derzeit als einzige potenziell kurative Therapieoption für diese Patientinnen und Patienten angesehen wird (62).

Die Zielpopulation von Inotuzumab ozogamicin umfasst Kinder und Jugendliche ab einem Alter von 1 Jahr mit rezidivierter oder refraktärer, CD22-positiver B-Vorläufer-ALL, die entweder ihr erstes Rezidiv nach alloHSZT oder mit einer VHR-Erkrankung erlitten haben, ein zweites/weiteres Rezidiv aufweisen oder eine refraktäre Erkrankung zeigen. Patientinnen und Patienten mit Ph⁺-Erkrankung sollten alle relevanten BCR-ABL-gerichtete Behandlungsoptionen ausgeschöpft haben.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, 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 die Angabe von Quellen.

Sofern Informationen zum therapeutischen Bedarf innerhalb der Erkrankung 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 ist indiziert bei r/r B-Vorläufer-ALL und wurde am 07. Juni 2013 als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens ausgewiesen, was mit Erteilung der Zulassung am 29.06.2017 bestätigt wurde. Im vorliegenden, zur Bewertung eingereichten Anwendungsgebiet bleibt der Orphan-Status nach der Zulassungserweiterung bestehen (84-86). 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. Die Vergabe des *Breakthrough Therapy*-Status durch die *Food and Drug Administration* (FDA) für die erwachsene Population verdeutlichte den erheblichen ungedeckten medizinischen Bedarf in der erwachsenen Indikation (87). Die für die pädiatrische Indikation zugestandene *Priority Review Designation* unterstreicht das Potenzial der Therapie, die Behandlungsmöglichkeiten für Kinder deutlich zu verbessern (88).

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 Patientinnen und Patienten einhergeht (10, 25, 30, 43, 89, 90).

Derzeit sind keine effektiven, medikamentösen Therapieoptionen verfügbar, die *per se* zu einer Heilung der Erkrankung führen (20, 26, 91). Die aktuell einzig potenziell kurative Option in der Therapie der r/r ALL ist das Durchführen einer HSZT, sofern ein geeigneter Spender vorhanden ist und zuvor eine (erneute) Remission der ALL erzielt worden ist. Derzeit werden Patientinnen und Patienten mittels hochdosierten Chemotherapie- oder Bestrahlungstherapie-basierten Konditionierungen auf eine HSZT vorbereitet (2, 92). Ziel dabei ist es, das gesamte Knochenmark und idealerweise auch alle Leukämiezellen zu beseitigen, um die Wahrscheinlichkeit einer *Graft-vs.-Host Disease* (GvHD) zu minimieren (92). Dieses Vorgehen stellt eine sehr hohe körperliche Belastung für die oftmals schon sehr geschwächten Patientinnen und Patienten dar.

Die klinisch relevante Voraussetzung für die Durchführung einer HSZT ist das (erneute) Erreichen einer kompletten Remission der betroffenen Patientinnen und Patienten (10, 25, 30, 43, 89, 90). Das Haupttherapieziel bei der Behandlung der 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 r/r ALL, wie z. B. *Salvage*-Therapien mit Kombinationen verschiedener Chemotherapie-Regime und weitere im Anwendungsgebiet zugelassene Arzneimittel, neben den oben beschriebenen Toxizitäten (93), vor allem mit einer limitierten therapeutischen Wirkung assoziiert, da sie die Remissionsraten und anschließend die HSZT-Raten, nicht wesentlich erhöhen (20, 26, 42, 91, 94-97).

Dadurch sind die Behandlungsoptionen der r/r ALL stark begrenzt (siehe Limitierungen bestehender Therapien für die pädiatrische r/r ALL Population).

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 Patientinnen und Patienten erfordert, wie dies auch bei der Verabreichung von Blinatumomab der Fall ist (98). Die langen Krankenhausaufenthalte wiederum können die Lebensqualität der schwerstkranken Patientinnen und Patienten nachhaltig negativ beeinflussen (99).

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 Patientinnen und Patienten belastenden Symptomatik und Verbesserung des Gesundheitszustandes
- Reduktion der Therapienebenwirkungen

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 (100). Für immunologisch-aktive Medikamente gilt, dass deren Wirkung von der Expression bestimmter Oberflächenantigene der Zielzellen abhängig ist (100-102). Im Fall von Inotuzumab ozogamicin ist die Expression des Oberflächenmoleküls CD22, welches bei über 90 % der ALL-Patientinnen und Patienten exprimiert wird, auf malignen B-Vorläuferzellen (Expressionsgrad > 90 %) (102) essenziell für die gezielte Wirksamkeit und dem damit einhergehenden Ansprechen des Patientinnen und Patienten auf die Behandlung. Das Vorliegen der Zielstruktur hat daher einen maßgeblichen Einfluss auf den Therapieerfolg und damit auf den weiteren Krankheitsverlauf (35, 103-105). Biomarkerbasierte Therapien bilden die Basis für eine individualisierte, zielgerichtete Behandlung der r/r ALL. 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.

Aktueller Therapiestandard der r/r ALL in der pädiatrischen Population

Seit dem Jahr 2021 ist Blinatumomab (BLINCYTO®) auch für die Behandlung von pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit r/r B-Vorläufer-ALL in Deutschland zugelassen. Es handelt sich um einen bispezifischen Antikörper, der eine spezifische T-Zell-vermittelte Immunantwort gegen CD19-positive Lymphoblasten auslöst, indem er gleichzeitig an T-Zellen und Leukämiezellen bindet. In klinischen Studien zeigte Blinatumomab bei Kindern mit r/r ALL eine Gesamtansprechrate von 39 % (106).

Ein weiterer therapeutischer Ansatz ist die genetische Modifikation von T-Zellen der Patientinnen und Patienten mit einem CAR, der gegen CD19 gerichtet ist. Die CAR-T-Zelltherapie Tisagenlecleucel steht der pädiatrischen Patientenpopulation zur Behandlung der r/r ALL seit 2017 zur Verfügung und führte in einer monozentrischen Studie bei bis zu 90 % der pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit r/r ALL zu einer Remission und erreichte in einer Phase-II-Studie eine Remissionsrate von 81 % (18). Weitere CAR-T-Zelltherapien erzielten in Phase-I-Studien vergleichbare Ansprechraten von 70-93 % (107, 108). Ein Jahr nach der Zulassung durch die FDA wurde Tisagenlecleucel auch in Europa zugelassen und steht somit auch in Deutschland seit 2018 den Patientinnen und Patienten zur Verfügung (109).

Während der Therapie der r/r ALL, sowohl mit konventionellen Chemotherapie-Regimen als auch mit neuen zielgerichteten Arzneimitteln, erfolgt eine dauerhafte Überwachung des therapeutischen Ansprechens. Diese Überwachung ist für die Feststellung des Remissions-Status und für eine kontinuierliche Therapieoptimierung essenziell. Das Erreichen einer stabilen Remission nach Versagen 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-Patientinnen und Patienten derzeit die einzige potenziell kurative und somit beste Therapieoption darstellt (20, 26, 94, 110).

Limitierungen bestehender Therapien für die pädiatrische r/r ALL Population

Die Behandlung der r/r ALL im Kindesalter hat in den letzten Jahrzehnten große Fortschritte gemacht. Dennoch gibt es Herausforderungen und Einschränkungen, die bei der Auswahl und Durchführung der Therapie berücksichtigt werden müssen.

Die Chemotherapie bleibt eine wichtige Behandlungsoption bei der pädiatrischen r/r ALL. Trotz ihrer Wirksamkeit ist sie mit erheblichen Herausforderungen verbunden, insbesondere im Hinblick auf Toxizitäten, die die Lebensqualität beeinträchtigen und potenziell lebensbedrohlich sein können. Bei der Behandlung der r/r ALL werden häufig intensivisierte Chemotherapieprotokolle eingesetzt, die eine Kombination verschiedener Zytostatika umfassen (8, 81).

Der Einsatz hochdosierter Chemotherapie ist mit einer Reihe von Nebenwirkungen verbunden. Eine häufige und schwerwiegende Nebenwirkung ist die Unterdrückung der Knochenmarkfunktion (Myelotoxizität), die zu Anämie, Thrombozytopenie und Leukopenie führt und damit das Risiko für Infektionen, Blutungen und Müdigkeit erhöht (111). Zu den Spätfolgen zählt insbesondere die durch Anthrazykline wie Doxorubicin hervorgerufene Kardiotoxizität, die langfristig das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen erhöht (112). Hinzu kommen neurotoxische Beeinträchtigungen (113), das erneute Auftreten von Krebserkrankungen und eine dauerhafte Immunsuppression, welche die Lebensqualität der betroffenen Kinder zusätzlich beeinträchtigen können (114-118).

Die alloHSZT erfolgt in der Regel im Anschluss an eine intensive Reinduktions-Chemotherapie und stellt trotz ihres kurativen Ziels einen sehr komplexen und belastenden Therapieschritt dar. Für eine HSZT kommen Patientinnen und Patienten in Frage, die auf andere Therapien nicht ausreichend angesprochen haben und sich in Remission befinden (43, 119, 120). Eine der größten Herausforderungen ist die transplantationsbedingte Mortalität (TRM) (121, 122). Die TRM variiert erheblich je nach Risikogruppe der Patientinnen und Patienten. Nach einer Studie mit dem *Pediatric Adapted Risk Index* (PARI) beträgt die 2-Jahres-TRM bei Kindern ohne Risikofaktoren oder Komorbiditäten nur 6,2 %. Bei Kindern mit einem hohen Risikoprofil liegt sie dagegen bei 50,9 % (123). Schwerwiegende Komplikationen wie Infektionen, Organversagen und GvHD tragen wesentlich zu dieser hohen TRM bei (122, 124). Die GvHD entsteht durch eine Reaktion der T-Lymphozyten des Spenders, die das gesunde Gewebe des Empfängers angreifen. Diese immunologische Reaktion tritt in akuter oder chronischer Form auf und betrifft vor allem Organe wie Haut, Leber und Magen-Darm-Trakt (125-127). Die Behandlung der GvHD erfordert häufig eine Immunsuppression, die wiederum das Infektionsrisiko des Patientinnen und Patienten erhöht und die Regeneration des Immunsystems verzögert (128).

Immuntherapeutische Ansätze bieten weitere (oder alternative) Behandlungsoptionen zur Behandlung der r/r ALL. Eine dieser Behandlungsoptionen stellt Blinatumomab dar, ein bi-spezifischer Antikörper, der direkt T-Zellen des Immunsystems rekrutiert, um seine antineoplastische Wirkung zu verstärken. Der Antikörper bindet sowohl an CD19 auf Leukämiezellen als auch an CD3 auf T-Zellen und löst so eine zytotoxische Immunantwort aus (129, 130). Trotz der Wirkungsweise von Blinatumomab gibt es Herausforderungen, die die nachhaltige Wirksamkeit der Behandlung beeinträchtigen können. Eine wesentliche Limitation ist, dass Blinatumomab nur auf CD19-exprimierende Leukämiezellen wirkt. Bei einem erheblichen Anteil der Patientinnen und Patienten kommt es zu einem Antigenverlust, so dass leukämische Blasten der Immuntherapie entgehen (131). Studien zeigen, dass bis zu 35 % der Patientinnen und Patienten, die nach einer Behandlung mit Blinatumomab einen Rezidiv erleiden, CD19-negative Blasten aufweisen, was die Wirksamkeit der Therapie erheblich beeinträchtigen kann (132, 133). Darüber hinaus können schwerwiegende Nebenwirkungen auftreten, darunter das Zytokinfreisetzungssyndrom (CRS), das durch eine übermäßige Immunaktivierung gekennzeichnet ist und lebensbedrohlich sein kann (134, 135). Aktuelle Studien zeigen, dass 11-15 % der Patientinnen und Patienten, die Blinatumomab erhielten, ein CRS entwickelten, wobei 2-5 % ein schweres CRS (Grad ≥ 3) aufwiesen. (19, 136, 137). Eine weitere Anwendungseinschränkung stellen neurologische Toxizitäten dar, die sich in Form von Kopfschmerzen, Krampfanfällen oder Enzephalopathien manifestieren können. Obwohl diese Nebenwirkungen bei Kindern seltener sind als bei Erwachsenen, erfordern sie eine engmaschige neurologische Überwachung während der Therapie (106, 138).

Die innovative CAR-T-Zelltherapie mit Tisagenlecleucel hat sich in klinischen Studien bei Kindern mit ALL als wirksam erwiesen (18, 139). Trotz der Wirksamkeit der Therapie können Nebenwirkungen, insbesondere Off-Target-Effekte, den Therapieverlauf erheblich beeinflussen und erfordern daher ein intensives Monitoring und Management (140). CAR-T-Zelltherapien sind mit lebensbedrohlichen Nebenwirkungen wie dem CRS (141) und immunvermittelten Neurotoxizitäten verbunden (142). Das CRS tritt bei bis zu 80 % der pädiatrischen Patientinnen und Patienten auf und kann zu Fieber, Hypotonie und Multiorganversagen führen (143). Neurotoxizitäten können sich in Form von Delirium, Enzephalopathie, Aphasie, Lethargie, Konzentrationsschwierigkeiten, Unruhe, Tremor, Krämpfen und in seltenen Fällen in Form von Hirnödemen äußern (144, 145).

Die Behandlungen mit Tisagenlecleucel sowie mit Blinatumomab können zu einem Verlust des Zielantigens führen, welcher als Mechanismus für die Entwicklung einer Therapieresistenz angesehen wird (146). Eine Analyse von Rezidivproben aus zwei Phase-II-CD19-CAR-T-Zellstudien (NCT02435849 und NCT02228096) bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten zeigte, dass die Leukämie in 12 von 17 Rezidivproben CD19-negativ war (147).

Zudem ist die CAR-T-Zelltherapie eine hochkomplexe Behandlung, die spezialisierte Einrichtungen für die Herstellung und Verabreichung der modifizierten T-Zellen erfordert. Dabei werden die T-Zellen aus dem Blut der Patientinnen und Patienten entnommen, im Labor gentechnisch verändert, anschließend vermehrt und in den Körper der Patientinnen und Patienten zurückgeführt. Aufgrund der erforderlichen spezialisierten Infrastruktur und des hochqualifizierten Personals ist der Zugang zur Therapie in Regionen ohne entsprechende Einrichtungen stark eingeschränkt (148, 149).

Therapeutischer Bedarf bei pädiatrischer r/r ALL

Die ALL ist die häufigste Krebserkrankung bei Kindern. Trotz einer Heilungsrate von über 90 % bei Erstdiagnose stellen r/r ALL-Fälle weiterhin eine große Herausforderung dar (8). Insbesondere Kindern, die auf Therapieansätze wie Blinatumomab oder Tisagenlecleucel nicht ansprechen, fehlen wirksame Behandlungsoptionen. Darüber hinaus sind bestimmte Subgruppen wie CD19-negative Patientinnen und Patienten oder Patientinnen und Patienten ohne Zugang zu einer HSZT mit einer eingeschränkten Prognose konfrontiert.

Obwohl Blinatumomab und CAR-T-Zelltherapien wie Tisagenlecleucel die Überlebensraten bei r/r ALL verbessert haben, sprechen etwa 10-20 % der Patientinnen und Patienten nicht auf diese Therapien an (139, 150). Bei diesen Kindern kommt es zu einem Rezidiv oder primären Therapieversagen, oft verbunden mit einer raschen Krankheitsprogression. Die Ursachen reichen von Tumorheterogenität bis hin zur T-Zell-Erschöpfung (146, 151). Für diese Hochrisikogruppe gibt es derzeit kaum standardisierte *Salvage*-Protokolle, was den dringenden Bedarf an neuen Wirkstoffklassen unterstreicht.

Ein zentrales Problem bei der Behandlung mit CD19-gerichteten Therapien ist der Verlust von Antigenen auf der Oberfläche der Leukämiezellen. Bis zu 30 % der Patientinnen und Patienten entwickeln nach einer CAR-T- oder Blinatumomab-Therapie eine CD19-negative Rezidiv-ALL (132, 152, 153). Für diese Patientinnen und Patienten existieren keine weiteren zielgerichteten Therapien und sie müssen auf hochtoxische Chemotherapieregime zurückgreifen, die oft nur eine begrenzte Remissionsdauer bieten.

Die alloHSZT gilt als kurativer Ansatz bei r/r ALL, jedoch sind viele Patientinnen und Patienten aufgrund von Komorbiditäten, fehlendem Spenderorgan oder fortgeschrittener Erkrankung nicht transplantabel (154, 155). Nicht-transplantierbare Patientinnen und Patienten benötigen dringend zugängliche, lang wirksame immuntherapeutische Alternativen oder gentherapeutische Ansätze, die eine dauerhafte Remission ohne HSZT ermöglichen.

Hochdosierte Chemotherapien und Bestrahlungen führen bei Kindern zu schweren akuten Nebenwirkungen und Spätfolgen, einschließlich Organtoxizität, sekundären Malignomen und kognitiven Defiziten (93, 156, 157). Zudem haben viele Patientinnen und Patienten mit r/r ALL bereits mehrere Chemotherapielinien hinter sich, was ihre Widerstandsfähigkeit weiter verringert. Der Bedarf nach wirksamen, aber weniger toxischen Therapien ist daher zentral.

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Inotuzumab ozogamicin

Inotuzumab ozogamicin, ein Antikörper-Wirkstoff-Konjugat, dass gezielt CD22-positive Leukämiezellen angreift, stellt eine vielversprechende Therapieoption dar. Die Wirksamkeit und Sicherheit von Inotuzumab ozogamicin wurde in mehreren klinischen Studien untersucht. Unter anderem konnte in einer Phase-III-Studie gezeigt werden, dass die Therapie bei Erwachsenen mit r/r B-Vorläufer-ALL zu einer höheren Rate an kompletten Remissionen (80,7 % vs. 29,4 %) und einem längeren progressionsfreien Überleben (medianes PFS: 5,0 vs. 1,8 Monate) führt als die Standard-Chemotherapie (158).

Für die pädiatrische Population ist davon auszugehen, dass Inotuzumab ozogamicin einen bislang nicht gedeckten medizinischen Bedarf adressiert, insbesondere bei Patientinnen und Patienten mit rezidivierender oder refraktärer Erkrankung. Dies betrifft insbesondere die folgenden Aspekte:

- Zielgerichtete Therapie: Inotuzumab ozogamicin ermöglicht einen antigenspezifischen Angriff auf CD22-exprimierende Leukämiezellen unter weitgehender Erhaltung gesunder, nicht CD22-exprimierender Zellen (159, 160).
- Behandlungsoption bei CD19-negativer Erkrankung: Inotuzumab ozogamicin kann bei Patientinnen und Patienten eingesetzt werden, die unter CD19 gerichteten Immuntherapien (z. B. Blinatumomab, CAR-T-Zellen) einen Krankheitsprogress oder ein Rezidiv erleiden (132, 161). Damit steht auch für CD19-negative ALL-Klone eine relevante Therapieoption zur Verfügung.
- Günstigeres Sicherheitsprofil: Inotuzumab ozogamicin weist im Vergleich zu anderen Therapien im Anwendungsgebiet ein günstigeres Sicherheitsprofil auf (162).
- Eignung als Brückentherapie zur alloHSZT: Durch die hohe Rate an kompletten Remissionen kann Inotuzumab ozogamicin dazu beitragen, nichtremittierende Patientinnen und Patienten in einen transplantationsfähigen Zustand zu überführen und somit den kurativen Therapiepfad über die alloHSZT zu ermöglichen (163).

Inotuzumab ozogamicin stellt somit eine relevante Ergänzung der therapeutischen Optionen bei pädiatrischer r/r B-Vorläufer-ALL dar, insbesondere bei Patientinnen und Patienten mit begrenzten Behandlungsmöglichkeiten nach Versagen etablierter Immuntherapien.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung beziehungsweise der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (zum Beispiel 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 beziehungsweise 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. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Abschnitt 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Zur Prävalenz und Inzidenz der r/r B-Vorläufer-ALL liegen in Deutschland derzeit nur wenige aussagekräftige Daten vor, was vor allem auf die Seltenheit dieser Erkrankung und die damit verbundenen geringen Fallzahlen zurückzuführen ist. Für die neudiagnostizierte ALL im Kindesalter hingegen sind belastbare Prävalenz- und Inzidenzdaten verfügbar.

Das Deutsche Kinderkrebsregister (DKKR) wurde 1980 gegründet und erfasst Kinder und Jugendliche der deutschen Wohnbevölkerung, die bis zu ihrem 18. Geburtstag (bis 2008 nur bis zu ihrem 15. Geburtstag) an einer bösartigen Erkrankung einschließlich histologisch nicht bösartiger ZNS-Tumoren erkrankt sind. Seit 1991 werden auch die ostdeutschen Bundesländer einbezogen. Die Daten umfassen Diagnosealter, Wohnsitz, Altersgruppe, Geschlecht und Diagnosezeitraum und beziehen sich auf Fälle, nicht auf einzelne Patientinnen und Patienten. Die Erfassungsrate für Leukämien liegt laut DKKR bei nahezu 100 % (11). Eine geringe Untererfassung älterer Jugendlicher ergibt sich für einige Diagnosegruppen, die auch außerhalb von Kliniken für Kinder- und Jugendonkologie behandelt werden (164).

Seit 2009 werden im Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) bundesweit Daten zur Inzidenz und Prävalenz von Krebserkrankungen gesammelt und öffentlich zugänglich gemacht (165). Aufgrund fehlender flächendeckender Krebsregisterdaten aus allen Bundesländern ist die Bestimmung der Inzidenz und Prävalenz der Grunderkrankung lymphatische Leukämie für Deutschland dennoch mit Unsicherheiten behaftet. Angaben zur Prävalenz liegen nur für die Gesamtheit aller Leukämiefälle (*International Classification of Disease Version 10* [ICD-10] Code C91-C95) vor. Zur Erstellung der Datenbank werden vom ZfKD regelmäßig nur die epidemiologischen Daten der jeweiligen bundeslandspezifischen Krebsregister erfasst. Da der Nutzen dieser Daten von der Vollzähligkeit der Bevölkerung abhängt, die entsprechenden Daten aber nicht für jedes Bundesland vorliegen, führt das ZfKD eine Vollzähligkeitsschätzung bezogen auf die Gesamtbevölkerung Deutschlands durch. Inzidenz und Prävalenz der Grunderkrankung lymphatische Leukämie für Gesamtdeutschland beruhen daher im Wesentlichen auf Schätzungen (165).

In diesem Abschnitt werden zunächst allgemeine epidemiologische Aspekte zur Grunderkrankung im nationalen und internationalen Kontext erläutert. Anschließend erfolgt eine Darstellung der Inzidenz und Prävalenz der Grunderkrankung lymphatische Leukämie anhand der Daten des DKKR. Auf Grundlage dieser Daten wird anschließend die Zielpopulation für Inotuzumab ozogamicin gemäß Zulassung für Kinder und Jugendliche ab 1 Jahr mit r/r CD22-positiver B-Vorläufer-ALL abgeleitet.

Allgemeine epidemiologische Aspekte der ALL

Die ALL gehört zu den lymphatischen Leukämien, deren Gesamtinzidenz bei Mädchen 3,5 und Jungen 4,4 je 100.000 Kinder unter 18 Jahren liegt (Diagnosejahre 2014-2023) (164). Die ALL ist mit einer Inzidenz von 3,3 Fällen pro 100.000 Einwohner unter 15 Jahren und einem Anteil von etwa 30 % die häufigste Krebserkrankung im Kindesalter und die häufigste Form der lymphatischen Leukämien (11, 32). Das mediane Erkrankungsalter liegt bei 4,7 Jahren, wobei der Altersgipfel zwischen dem 2. und 5. Lebensjahr liegt (32).

Aus dem Bericht von 2016 des Krebsregisters Rheinland-Pfalz geht hervor, dass 89 % der Patientinnen und Patienten mit Leukämie unter 15 Jahren eine ALL aufweisen. Außerdem wurden unter den lymphatischen Leukämien nur Patientinnen und Patienten mit ALL diagnostiziert (166). Demnach sind anderen Histologien der lymphatischen Leukämie bei Kindern und Jugendlichen äußerst selten, sodass epidemiologische Daten zur lymphatischen Leukämie auf die ALL übertragbar sind. Jungen erkranken 1,4-mal häufiger an einer lymphatischen Leukämie als Mädchen (Tabelle 3-6). Die lymphatische Leukämie (ehemals ALL genannt), zeigte in Deutschland und Europa bis Mitte der 2000er Jahre eine langsame Zunahme von etwa 0,7 % pro Jahr. Seitdem ist in Deutschland kein weiterer Anstieg zu verzeichnen (11).

Inzidenz und Prävalenz der ALL basierend auf Angaben des DKKR

In den Jahren 2012-2021 erkrankten laut DKKR in Deutschland insgesamt 5.011 Patientinnen und Patienten an einer lymphatischen Leukämie, wovon 2.126 Mädchen und 2.885 Jungen waren (Tabelle 3-6). Auf Basis des ICD-10 Codes für lymphatische Leukämien (C91) wurden die Fallzahlen für die Jahre 2012-2021 mit dem Berechnungstool des ZfKD abgefragt (Datenstand: 14.01.2026) (165, 167). Die entsprechenden Fallzahlen liegen somit im gleichen Zeitraum mit insgesamt 5.207 Patientinnen und Patienten von 0-19 Jahre, davon 2.188 Mädchen und 3.019 Jungen etwas höher als die Fallzahlen des DKKR, allerdings werden in den Daten des ZfKD auch < 1-Jährige sowie 18-19-Jährige eingeschlossen (167). Die aus den Bezugsjahren 2012-2021 vom DKKR errechnete standardisierte Inzidenzrate pro 1 Millionen Personenjahre beträgt bei Mädchen 35,0, bei Jungen 43,9 und insgesamt 39,6 (Tabelle 3-6).

Die Verteilung der Fallzahlen der lymphatischen Leukämien zeigt deutliche Unterschiede zwischen den Altersgruppen. Mit 2.323 Fällen und einer Inzidenzrate von 78,6 pro Million tritt die lymphatische Leukämie am häufigsten bei Kindern im Alter von 1-4 Jahren auf (Tabelle 3-7). Danach nimmt die Häufigkeit mit zunehmendem Alter kontinuierlich ab (Tabelle 3-7).

Tabelle 3-6: Geschlechtsspezifische Inzidenz der lymphatischen Leukämien (Fallzahlen und standardisierte Inzidenzrate) in den Bezugsjahren 2012-2021

Geschlechtsspezifische Inzidenz lymphatische Leukämie			
Inzidenzrate pro Million ^a	Mädchen	Jungen	Gesamt
Fallzahl	2126	2885	5011
Standardisierte Rate ^b	35.0	43.9	39.6
Geschlechtsverhältnis			1,4
a: Die Inzidenzrate wird als Anzahl der Neuerkrankungen pro 1.000.000 Personenjahre angegeben und ist eine Durchschnittsangabe für den Berichtszeitraum. b: Standard: Weltbevölkerung nach Segi-Standard Quelle: (11)			

Tabelle 3-7: Altersspezifische Inzidenz der lymphatischen Leukämien (Fallzahlen und Rate) in den Bezugsjahren 2012-2021

Altersspezifische Inzidenz lymphatische Leukämie		
Alter (Jahre)	Fallzahl	Inzidenzrate pro Million ^a
< 1	127	17,1
1 - 4	2323	78,6
5 - 9	1304	36,1
10 - 14	804	21,6
15 - 17	453	19,1
a: Die Inzidenzrate wird als Anzahl der Neuerkrankungen pro 1.000.000 Personenjahre angegeben und ist eine Durchschnittsangabe für den Berichtszeitraum. Quelle: (11)		

In den Veröffentlichungen des DKKR zum Jahresbericht 2022 und im Jahresbericht des Robert Koch-Instituts (RKI) zu Krebs in Deutschland 2021-2023 finden sich keine Angaben zur Prävalenz lymphatischer Leukämien in Deutschland (11, 164). Darüber hinaus ist eine Abfrage der Prävalenz der lymphatischen Leukämien (ICD-10 Code C91) in der Datenbank des ZfKD nicht möglich, es liegen lediglich Daten aus der ZfKD-Datenbank zu allen Leukämien (ICD-10 Code C91-C95) vor. Es liegen somit keine aufschlussreichen Daten zur Prävalenz der pädiatrischen lymphatischen Leukämie und ihrer Unterkategorien in Deutschland vor, die die Eignung der Patientinnen und Patienten für das Anwendungsgebiet von Inotuzumab ozogamicin bestätigen könnten.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 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). Ergeben sich aus der Bestimmung der Fragestellung für die Nutzenbewertung mehrere Patientengruppen, so geben Sie die Anzahl der Patienten in der GKV je Patientengruppe an. Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel gegebenenfalls 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 sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).

Tabelle 3-8: 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	66-76	59-68
Quelle: (167) GKV: Gesetzliche Krankenversicherung		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen sowie der zugehörigen Seitenzahlen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz Erkrankung in Deutschland (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind hier darzustellen und zu begründen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Abschnitt 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Ergänzend sollten die Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dargestellt und diese als Quelle hinzugefügt werden. Machen Sie auch Angaben zu Unsicherheiten und berücksichtigen Sie diese, wenn möglich, durch Angabe einer Spanne. Ordnen Sie Ihre Angaben, wenn möglich, zu den Patientenzahlen aus früheren Beschlüssen über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im vorliegenden Anwendungsgebiet ein.

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 aus dem Bericht des DKKR als Grundlage herangezogen. Die Berechnungen in den einzelnen Schritten erfolgten mit gerundeten Zahlen ohne Nachkommastellen.

Herleitung der Anzahl der Kinder und Jugendlichen mit CD22-positiver r/r B-Vorläufer-ALL, die ihr erstes Rezidiv nach einer alloHSZT oder ihr erstes Rezidiv mit einer VHR-Erkrankung oder ihr zweites/weiteres Rezidiv haben oder eine refraktäre Erkrankung haben oder eine rezidierte Ph⁺-Erkrankung aufweisen.

Die Anzahl der Kinder und Jugendlichen mit CD22-positiver r/r B-Vorläufer-ALL, die ihr erstes Rezidiv nach einer alloHSZT oder ihr erstes Rezidiv mit einer VHR-Erkrankung oder ihr zweites/weiteres Rezidiv haben oder eine refraktäre Erkrankung haben oder eine rezidierte Ph⁺-Erkrankung aufweisen wird auf Basis der durchschnittlichen inzidenten Patientenfälle mit lymphatischer Leukämie des DKKR für die Jahre 2012-2021 anhand folgender Einschlusskriterien hergeleitet (Abbildung 3-4):

1. Kinder und Jugendliche mit lymphatischer Leukämie 1 – 17 Jahre
2. Anteil an Kindern und Jugendlichen mit B-Vorläufer-ALL
3. Anteil an Kindern und Jugendlichen mit CD22-positiver B-Vorläufer-ALL
- 4a. Anteil an Kindern und Jugendlichen mit refraktärer ALL
- 4b. Anteil an Kindern und Jugendlichen mit rezidivierter ALL
 - i. Anteil an Kindern und Jugendlichen mit rezidivierter ALL mit 1. Rezidiv nach alloHSZT
 - ii. Anteil an Kindern und Jugendlichen mit rezidivierter ALL mit 1. Rezidiv und VHR
 - iii. Anteil an Kindern und Jugendlichen mit rezidivierter ALL mit ≥ 2 . Rezidiv
 - iv. Anteil an Kindern und Jugendlichen mit rezidivierter Ph⁺ ALL
5. Kinder und Jugendliche mit CD22 positiver r/r B-Vorläufer-ALL, die ihr erstes Rezidiv nach einer alloHSZT oder ihr erstes Rezidiv mit einer VHR Erkrankung oder ihr zweites/weiteres Rezidiv haben oder eine refraktäre Erkrankung haben oder eine rezidierte Ph⁺ Erkrankung aufweisen.

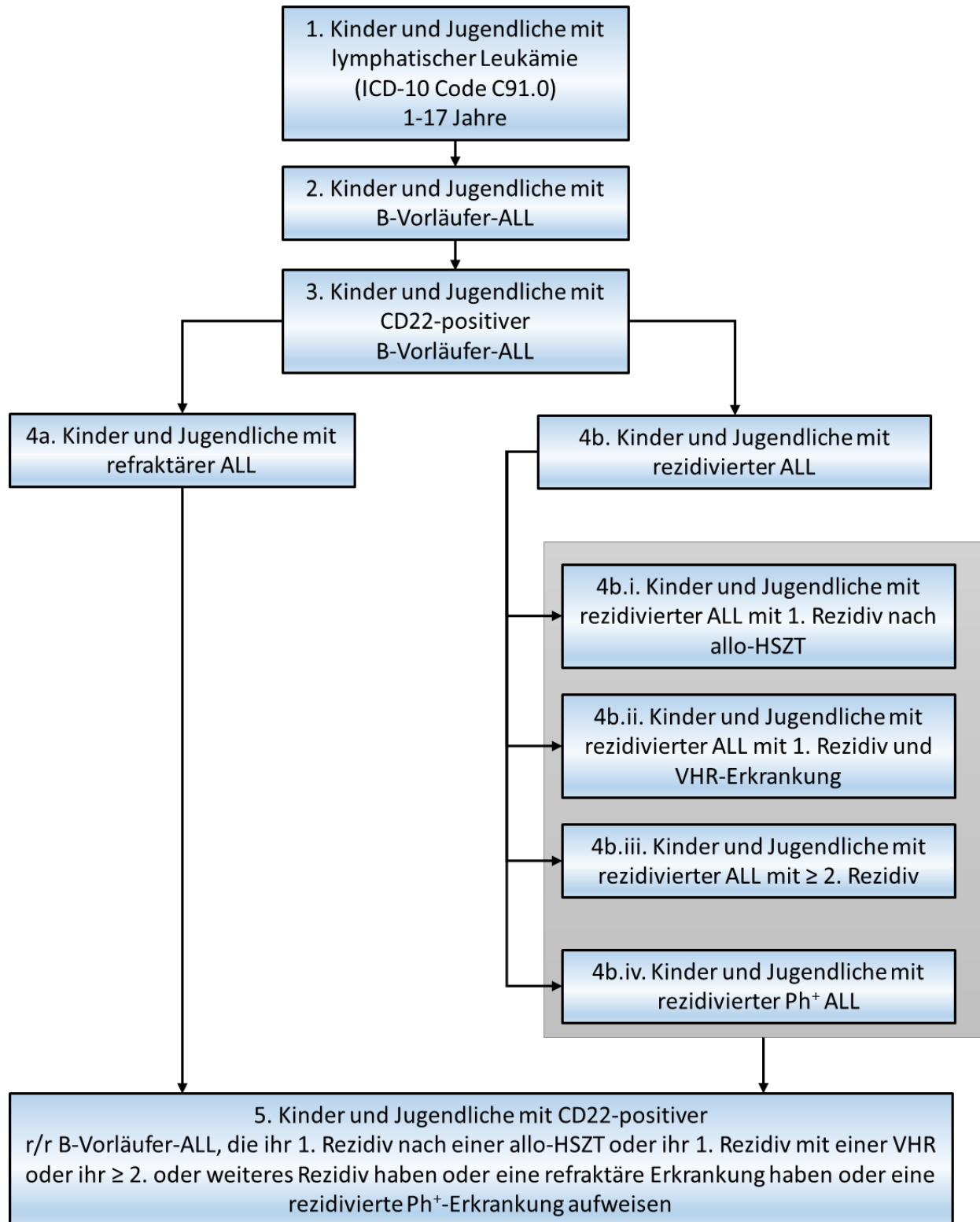


Abbildung 3-4: Flussdiagramm zur Herleitung der CD22-positiven r/r B-Vorläufer-ALL-Patientinnen und Patienten

ALL: Akute Lymphatische Leukämie; HSZT: Hämatopoetische Stammzelltransplantation; CD22: *Cluster of Differentiation 22*; Ph⁺: Philadelphia-Chromosom positiv; r/r: Rezidiert oder refraktär; VHR: Sehr hohes Risiko (*Very High Risk*)

1. Kinder und Jugendliche mit lymphatischer Leukämie 1 – 17 Jahre

Die durchschnittlichen inzidenten Patientenfälle mit lymphatischer Leukämie bei 1-17 Jährigen in Deutschland wurden basierend auf den Angaben des DKKR für die Jahre 2012-2021 berechnet (11). Daraus resultieren **488 Patientinnen und Patienten** mit lymphatischer Leukämie pro Jahr (Tabelle 3-9). Diese Anzahl wurde als Ausgangswert für die Herleitung der Anzahl der Zielpopulation für das vorliegende Anwendungsgebiet von Inotuzumab ozogamicin zugrunde gelegt.

2. Anteil an Kindern und Jugendlichen mit B-Vorläufer-ALL

Das DKKR gibt an, dass fast 98 % aller lymphatischen Leukämien bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland Vorläuferzell-Leukämien sind (11). Dabei machen die B-Vorläufer-ALL mit insgesamt 80-85 % aller ALL-Fälle den größten Anteil der pädiatrischen ALL aus (5, 6). Ausgehend von 488 Patientinnen und Patienten resultiert eine geschätzte Anzahl von **391-415 Patientinnen und Patienten** mit B-Vorläufer-ALL.

Dieser Schritt kann zu einer geringfügigen Überschätzung der Patientenzahlen führen, da sich die Anteile auf die ALL und nicht auf die übergeordnete Gesamtpopulation mit lymphatischer Leukämie beziehen.

3. Anteil an Kindern und Jugendlichen mit CD22-positiver B-Vorläufer-ALL

Die Ergebnisse aus einer deutschen Studie ergaben, dass in 96 % der Proben von Kindern und Jugendlichen mit B-Zell-Vorläufer-ALL mehr als 90 % der Blasten CD22-positiv waren (168). Daraus ergibt sich ein Anteil pädiatrischer CD22-positiver B-Vorläufer-ALL von 96 % und eine Anzahl von **375-398 Patientinnen und Patienten**.

4a. Anteil an Kindern und Jugendlichen mit refraktärer ALL

Eine retrospektive Auswertung internationaler Daten zeigt, dass 2,4 % der Kinder und Jugendlichen mit neu diagnostizierter ALL nicht auf die initiale Therapie ansprechen und keine Remission erreichen. Diese Kinder und Jugendlichen mit einem Induktionsversagen gelten per Definition als refraktär. Die Rate des Therapieversagens variiert je nach Studiengruppe zwischen 1,4 % und 4,9 %, was vermutlich auf unterschiedliche Induktionsschemata zurückzuführen ist (83). Die Verwendung des Anteilswertes von 2,4 % ergibt somit eine Anzahl von **9-10 Patientinnen und Patienten** mit refraktärer ALL.

Die angeführte Refraktärrate von 2,4 % bezieht sich auf alle Formen der ALL bei Kindern und Jugendlichen, ohne eine spezifische Differenzierung nach CD22-positiver B-Vorläufer-ALL (83). Aktuelle Studien zufolge wird CD22 in mehr als 90 % der B-ALL-Fälle exprimiert, ist jedoch nicht in allen B-ALL Patientinnen und Patienten immunphänotypisch nachweisbar. Da die epidemiologischen Angaben zur Refraktärrate im Kontext der Erstlinientherapie bei der CD22-positiven B-Vorläufer-ALL fehlen, stellt die genannte Rate eine Näherung dar, die mit Unsicherheiten behaftet ist.

4b. Anteil an Kindern und Jugendlichen mit rezidivierter ALL

Für die epidemiologische Abschätzung des Anteils pädiatrischer Patientinnen und Patienten mit einer B-Vorläufer-ALL, die einen Rückfall erleiden, wurde eine retrospektive Analyse der klinischen Studien der *Children's Oncology Group* zwischen 1988 und 2002 herangezogen. Von den eingeschlossenen Kindern und Jugendlichen mit einer neu diagnostizierten ALL erlitten 20,5 % einen ersten Rückfall der Erkrankung (14). Daraus ergeben sich **77-82 Patientinnen und Patienten** mit einer rezidierten ALL.

Es ist zu beachten, dass die zugrunde liegende Zahl rezidivierter ALL Patientinnen und Patienten von 20,5 % nicht ausschließlich die Subgruppe der B-Vorläufer-ALL abdeckt, sondern die Gesamtheit aller pädiatrischen ALL-Patienten umfasst (inkl. T-ALL). In der vorliegenden Analyse wurden keine signifikanten Unterschiede in der Rezidivrate zwischen den Immunphänotypen berichtet, jedoch fehlen detaillierte Angaben zur exakten Verteilung innerhalb der B-Vorläufer-ALL-Kohorte. Daher wird der Wert von 20,5 % als Näherungswert für die Zielpopulation verwendet, obwohl die zugrunde liegende Population nicht vollständig mit der definierten Zielgruppe übereinstimmt. Da sich jedoch der Anteil der rezidierten Kinder und Jugendlichen nur auf diejenigen nach Erstlinientherapie bezieht, im vorliegenden Anwendungsgebiet aber auch Patientinnen und Patienten mit einem Rezidiv in späteren Therapielinien enthalten sind, kann eine Unterschätzung der Patientenzahlen vorliegen.

Die Angabe von 20,5 % dient als Basis für die Gesamtgruppe „rezidierte ALL“. Für die rezidierten Teilgruppen (erstes Rezidiv nach alloHSZT, erstes Rezidiv mit VHR Erkrankung, zweites oder weiteres Rezidiv, sowie Rezidiv mit Ph⁺-Erkrankung) wird eine weitere Aufschlüsselung vorgenommen.

4b.i. Anteil an Kindern und Jugendlichen mit rezidivierter ALL mit 1. Rezidiv nach alloHSZT

Für die Abschätzung des Anteils der Kinder und Jugendlichen mit B-Vorläufer-ALL, die nach alloHSZT ein erstes Rezidiv erleiden, wurden Daten aus den Studienprogrammen ALL-SCT-BFM 2003/2007 herangezogen. Die Grundgesamtheit basiert auf diesen prospektiven Transplantationsstudien, in denen insgesamt 407 pädiatrische Patientinnen und Patienten mit einer ALL des B-Zell Phänotyps transplantiert wurden (169). In einer prospektiven Auswertung derselben Studienkohorte wurden 176 Kinder und Jugendliche mit einer B-Vorläufer-ALL erfasst, die nach erster HSZT ein Rezidiv erlitten (170). Durch Division der 176 berichteten Rezidivfälle nach HSZT durch die berichtete Grundgesamtheit der B-zelligen ALL-Erkrankungen (N = 407) ergibt sich eine rechnerische Rezidivrate von 43,2 %. Daraus ergeben sich eine Anzahl von **33-35 Patientinnen und Patienten** mit einem ersten Rezidiv nach HSZT die in das Anwendungsgebiet von Inotuzumab ozogamicin fallen.

Auf Basis der Publikationen ist nicht eindeutig belegt, dass die Rezidivkohorte aus Kuhlen *et al.* exakt die Teilmenge, der in Dalle *et al.* berichteten Patientinnen und Patienten darstellt (B-ALL vs. B-Vorläufer-ALL). Zudem handelt es sich bei den betrachteten Studien um eine Patientenpopulation mit sehr hohem Rezidivrisiko, sodass die errechnete Rezidivrate für die Ableitung der Zielpopulation tendenziell überschätzt ist. Die Rate wird daher als approximative Schätzung interpretiert und dient der epidemiologischen Ableitung der Zielpopulation.

4b.ii. Anteil an Kindern und Jugendlichen mit rezidivierter ALL mit 1. Rezidiv und VHR

Die Teilgruppe der Kinder und Jugendlichen mit rezidivierter ALL und VHR-Erkrankung wird gemäß IntReALL-Definition durch eine Kombination aus klinischen und genetischen Faktoren definiert. Dazu zählen insbesondere ein sehr frühes Rezidiv (< 18 Monate nach Erstdiagnose) sowie bestimmte zytogenetische Aberrationen (z. B. TP53-Mutation, Hypodiploidie, TCF3-HLF/-PBX1-Translokation, KMT2A-Rearrangement) (171). Ergänzend werden die VHR-Patientinnen und Patienten zusätzlich anhand von klinischen Kriterien wie dem Induktionsversagen und einer persistierender MRD definiert. Für die epidemiologische Abschätzung des Anteils dieser VHR-Patienten wurden zwei prospektive Analysen berücksichtigt. In einer Analyse der internationalen ICIcLe-ALL-14 Studie (2013–2022) eingeschlossenen pädiatrischen Patientinnen und Patienten wurde eine VHR-Teilgruppe von 107 Patientinnen und Patienten unter 707 behandelten Kindern und Jugendlichen identifiziert, was einem Anteil von 15 % entspricht. Diese Gruppe zeigte, neben den erwähnten klinischen und genetischen Faktoren, eine deutlich schlechtere Prognose im Vergleich zur Gesamtpopulation, mit einem 3-Jahres-Ereignisfreien Überleben von 38 % (172). Des Weiteren wurden in einer kombinierten Analyse der ALLR3- und ALL-REZ BFM 2002-Studien 265 rezidierte B-Vorläufer-ALL Patientinnen und Patienten per Definition als Hochrisiko-Patienten eingestuft. Diese Patientenpopulation umfasste 50 Kinder und Jugendliche mit zytogenetischen Aberrationen von hohem Risiko, die prognostisch besonders ungünstig sind und sich mit der IntReALL-Definition der VHR-Erkrankung decken. Daraus ergibt sich ein Anteil dieser Kinder und Jugendlichen von 19 % innerhalb der rezidierten ALL-Hochrisikogruppe (173).

Da diese genetischen Faktoren unabhängig vom Zeitpunkt des Rezidivs eine Einstufung als VHR bedingen, wird dieser Anteil als obere Grenze für die VHR-Schätzung verwendet. Somit ist zu beachten, dass der tatsächliche Anteil der Patientinnen und Patienten mit VHR-Erkrankung in der Zielpopulation tendenziell überschätzt wird. Der ermittelte Anteil von 19 % der Kinder und Jugendlichen mit VHR-Erkrankung ist somit nicht direkt identisch mit der klinischen VHR-Definition, sondern repräsentiert die Häufigkeit genetisch definierter Hochrisikopatienten, die in der Praxis stark mit der VHR-Kategorie überlappen.

Daher wird für die Herleitung der rezidierten VHR-Patientinnen und -Patienten eine Spanne von 15–19 % angenommen, um sowohl klinische als auch genetische Hochrisikokriterien abzudecken. Daraus abgeleitet ergibt sich eine Spanne von **12-16 Patientinnen und Patienten** mit einer VHR-Erkrankung, die in das Anwendungsgebiet von Inotuzumab ozogamicin fallen.

4b.iii. Anteil an Kindern und Jugendlichen mit rezidivierter ALL mit ≥ 2 . Rezidiv

Für die Teilgruppe der Kinder und Jugendlichen mit einem zweiten oder weiteren ALL-Rezidiv wurde die kombinierte Analyse der ALLR3- und ALL-REZ BFM 2002-Studien herangezogen. In dieser Analyse wurden 140 B-Vorläufer-ALL-Hochrisikopatienten erfasst, von denen 18 vor der ersten alloHSZT ein zweites Rezidiv erlitten, was einem Anteil von rund 13 % entspricht. Diese Zahl bildet die Grundlage für die epidemiologische Abschätzung dieser Teilgruppe. Da die Daten aus prospektiven europäischen Studien stammen, sind sie für die Modellierung besonders geeignet (173).

Patientinnen und Patienten mit einem > 2. Rezidiv sind in dieser Zahl nicht separat ausgewiesen, können jedoch aufgrund ihrer geringen Häufigkeit in die Gruppe der Zweitrezidierten einbezogen werden. Es ist zu beachten, dass die ermittelten 13 % ausschließlich Patientinnen und Patienten mit einem zweiten Rezidiv vor Stammzelltransplantation erfassen. Kinder und Jugendliche mit einem Rezidiv nach einer HSZT werden hier nicht berücksichtigt, da sie durch eine andere Kategorie des Labels abgedeckt werden. Der ermittelte Anteil könnte daher tendenziell unterschätzt sein, spiegelt aber die klinisch relevante Gruppe der mehrfach rezidierten Kinder und Jugendlichen vor HSZT wider. Daraus abgeleitet ergibt sich eine Spanne von **10-11 Patientinnen und Patienten** mit einem zweiten oder weiteren Rezidiv, die in das Anwendungsgebiet von Inotuzumab ozogamicin fallen.

4b.iv. Anteil an Kindern und Jugendlichen mit rezidivierter Ph⁺ ALL

Für die Herleitung der Teilgruppe der Kinder und Jugendlichen mit einer Ph⁺ B-Vorläufer-ALL können prospektive Analysen und Leitlinienempfehlungen herangezogen werden. In der Literatur wird das Auftreten der zugrundeliegenden Translokation t(9;22) bei Kindern und Jugendlichen in der Indikation der B-ALL konsistent als selten beschrieben. Laut der klinischen *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN)-Leitlinie tritt die genetische Aberration in der pädiatrischen B-ALL bei nur 2 % der Kinder und Jugendlichen auf (81). Eine prospektive Analyse des internationalen ALL IC-BFM 2002 Trials beschreibt den Anteil der pädiatrischen Ph⁺ B-ALL Patientinnen und Patienten mit 2,8 % (54). In weiteren internationalen Übersichtsarbeiten wird ein Anteil Ph-positiver Kinder und Jugendlicher von 2 bis 5 % bei den pädiatrischen B-Vorläufer-ALL Patientinnen und Patienten angeführt (174, 175). Unter Berücksichtigung dieser Angaben wird für die Herleitung der Zielpopulation eine Spanne von 2–5 % angenommen. Daraus ergibt sich eine sehr kleine Teilgruppe innerhalb der rezidierten ALL-Kohorte, was in absoluten Zahlen **2-4 Patientinnen und Patienten** entspricht die mit einer Ph⁺ B-Vorläufer-ALL in das Anwendungsgebiet von Inotuzumab ozogamicin fallen.

Die Unsicherheit dieser Schätzung ist überschaubar, da die Angaben aus prospektiven Studien und Leitlinien stammen und sich in einem engen Bereich bewegen. Unterschiede ergeben sich vor allem aus der Zusammensetzung der Studienpopulationen und den verwendeten diagnostischen Methoden, die jedoch die klinische Relevanz der Spanne nicht wesentlich beeinträchtigen.

5. *Kinder und Jugendliche mit CD22 positiver r/r B-Vorläufer-ALL, die ihr erstes Rezidiv nach einer alloHSZT oder ihr erstes Rezidiv mit einer VHR Erkrankung oder ihr zweites/weiteres Rezidiv haben oder eine refraktäre Erkrankung haben oder eine rezidierte Ph⁺ Erkrankung aufweisen*

Die Zielpopulation für das Anwendungsgebiet von Inotuzumab ozogamicin ergibt sich aus der Kombination der zuvor beschriebenen Teilgruppen. Ausgangspunkt ist hierfür die aus den Daten des DKKR unter 1. ermittelte durchschnittliche Fallzahl an Patientinnen und Patienten mit lymphatischer Leukämie bei 1-17 Jährigen in Deutschland für die Jahre 2012-2021. Die hergeleitete Gesamtzahl der Kinder und Jugendlichen mit rezidivierter oder refraktärer B-Vorläufer-ALL, die CD22-positiv sind (Punkt 4a./4b.) bilden die Grundlage für die Berücksichtigung der im Label definierten klinisch relevanten Teilgruppen: Erstes Rezidiv nach alloHSZT (Punkt 4b.i.), erstes Rezidiv bei VHR-Erkrankung (Punkt 4b.ii.), zweites oder weiteres Rezidiv (Punkt 4b.iii) sowie Ph⁺ Erkrankung (Punkt 4b.iv.). Die Zielpopulation wird entsprechend der Summe aus Punkt 4a und den Unterpunkten 4b.i. bis 4b.iv. dargestellt (Tabelle 3-9). Somit ergibt sich folglich für das zugelassene Anwendungsgebiet, Kinder und Jugendliche mit CD22-positiver r/r B-Vorläufer-ALL, die entweder ihr erstes Rezidiv nach HSZT, ihr erstes Rezidiv bei VHR-Erkrankung, ein zweites oder weiteres Rezidiv oder eine rezidierte Ph⁺-Erkrankung aufweisen eine **Spanne von 66-76 Patientinnen und Patienten**.

Tabelle 3-9: Herleitung der Anzahl der Patientinnen und Patienten der Zielpopulation

Schritt	Anteil	Patientenzahlen	Quelle
1. Kinder und Jugendliche mit lymphatischer Leukämie 1 – 17 Jahre	100 %	488	Ronckers <i>et al</i> , 2022, Seite 15
2. Anteil an Kindern und Jugendlichen mit B-Vorläufer-ALL	80,0 % - 85,0 %	391-415	Hunger <i>et al</i> , 2015, Seite 1544 Cooper <i>et al</i> , 2015, Seite 63
3. Anteil an Kindern und Jugendlichen mit CD22-positiver B-Vorläufer-ALL	96,0 %	375-398	Gudowius <i>et al</i> , 2006, Seite 330
4a. Anteil an Kindern und Jugendlichen mit refraktärer ALL	2,4 %	9-10	Schrappé <i>et al</i> , 2012, Seite 1372
4b. Anteil an Kindern und Jugendlichen mit rezidivierter ALL	20,5 %	77-82	Nguyen <i>et al</i> , 2008, Seite 5
4b.i. Anteil an Kindern und Jugendlichen mit rezidivierter ALL mit 1. Rezidiv nach alloHSZT	43,2 %	33-35	Dalle <i>et al</i> , 2021, Seite 259 Kuhlen <i>et al</i> , 2018, Seite 84/85
4b.ii. Anteil an Kindern und Jugendlichen mit rezidivierter ALL mit 1. Rezidiv und VHR	15,0 % - 19,0 %	12-16	Sidhu <i>et al</i> , 2023, Seite 4244 Eckert <i>et al</i> , 2021, Seite 180
4b.iii. Anteil an Kindern und Jugendlichen mit rezidivierter ALL mit ≥ 2 . Rezidiv	13,0 %	10-11	Eckert <i>et al</i> , 2021, Seite 178
4b.iv. Anteil an Kindern und Jugendlichen mit rezidivierter Ph ⁺ ALL	2,0 % - 5,0 %	2-4	NCCN 2026, Seite 79 Stary <i>et al</i> , 2014, Seite 178 Roberts <i>et al</i> , 2018, Seite 138 Hunger <i>et al</i> , 2015, Seite 3978
5. Kinder und Jugendliche mit CD22 positiver r/r B-Vorläufer-ALL, mit 1. Rezidiv nach alloHSZT, oder mit 1. Rezidiv und VHR, oder mit ≥ 2 . Rezidiv, oder mit refraktärer Erkrankung oder mit rezidivierter Ph ⁺ -Erkrankung.	Schritte 4a + 4b.i. + 4b.ii. + 4b.iii. + 4b.iv.	66-76	
Quellen: (5, 6, 11, 14, 30, 83, 168-170, 172, 173) CD22: Cluster of Differentiation 22; Ph ⁺ : Philadelphia-Chromosom positiv; r/r B-Vorläufer-ALL: Rezidierte/refraktäre B-Vorläufer Akute lymphatische Leukämie			

Die Herleitung der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation, welche an einer CD22-positiven r/r B-Vorläufer-ALL leiden, erfolgte auf Basis der in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Methodik (Abbildung 3-4).

Ausgehend von einer Spanne von 66-76 Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation wird die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Gesetzliche Krankenversicherung (GKV) hergeleitet. Die Berechnung der Anzahl an GKV-Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation erfolgte auf Basis des Anteils an GKV-Versicherten an der deutschen Gesamtbevölkerung.

Trotz der Herleitung der Patientenzahlen in der Zielpopulation auf Basis der DKKR-Ergebnisse der Jahre 2012-2021 wurden für die Berechnung des GKV-Anteils die aktuellen Daten der GKV-Versichertenzahlen und der Gesamtbevölkerung aus dem Bezugsjahr 2025 herangezogen.

Dies ist durch die Annahme begründet, dass sich die Anzahl der Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet gemäß Zulassung in den letzten Jahren nur leicht verändert hat bzw. sich in den kommenden Jahren kaum verändern wird (Tabelle 3-10).

- Die Anzahl gesetzlich Versicherter wurde für das Jahr 2026 (Stand März 2026) mit 74.495.244 Versicherten angegeben (176)
- Nach dem aktuellen Zensus 2022 betrug die Bevölkerungszahl in Deutschland am 30.09.2025 83.497.147 Einwohner (177).

Hieraus ergibt sich ein geschätzter GKV-Anteil in Höhe von 89,2 % (177).

Abschließend ist davon auszugehen, dass in Deutschland **59-68** GKV-Patientinnen und Patienten für eine Behandlung mit Inotuzumab ozogamicin im vorliegenden Anwendungsgebiet in Frage kommen (Abbildung 3-5).

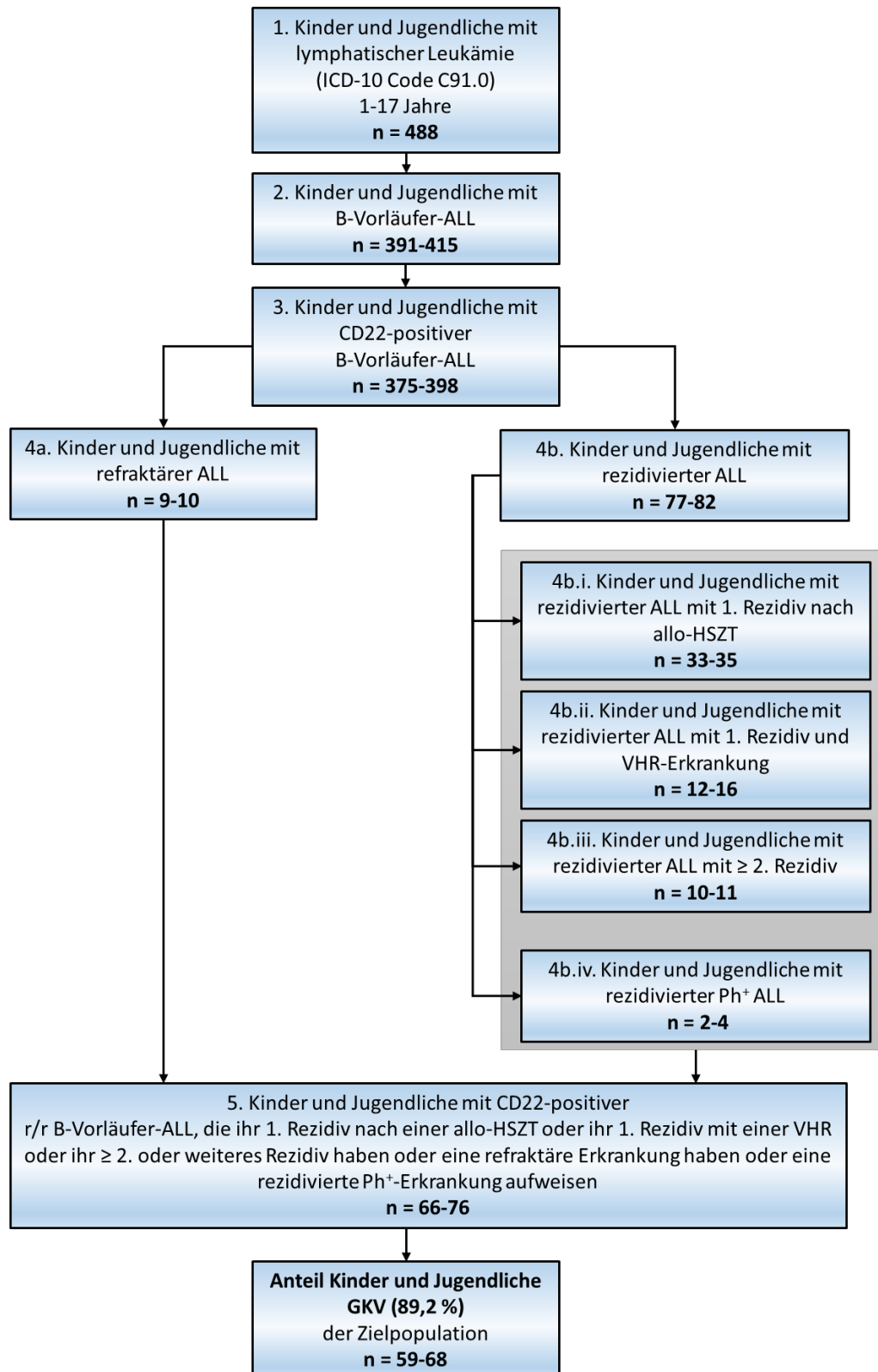


Abbildung 3-5: Flussdiagramm zur Herleitung der GKV-Zielpopulation (Ergebnisse)

ALL: Akute Lymphatische Leukämie; HSZT: Hämatopoetische Stammzelltransplantation; CD22: *Cluster of Differentiation 22*; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; Ph⁺: Philadelphia-Chromosom positiv;

r/r: Rezidiert oder refraktär; VHR: Sehr hohes Risiko (*Very High Risk*)

Quelle: (167)

Es liegen keine Beschlüsse zu Patientenzahlen aus früheren Nutzenbewertungen von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V im vorliegenden Anwendungsgebiet vor.

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation innerhalb der nächsten fünf Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu, soweit möglich, eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

In den Veröffentlichungen des DKKR zum Jahresbericht 2022 werden keine jährlichen Fallzahlen von Kindern und Jugendlichen mit lymphatischer Leukämie in Deutschland für den Zeitraum 2012-2021 ausgewiesen. Stattdessen erfolgt die Angabe der Fallzahlen summiert für die gesamte Periode (11). Jährliche Fallzahlen, die als Voraussetzung für die Berechnung einer Prognose der Fallzahlen in den nächsten 5 Jahren dienen, werden vom ZfKD veröffentlicht (167). Die Angaben zu den Altersgruppen des ZfKD erlauben keine Eingrenzung auf die Altersgruppe der 1-17 Jährigen, jedoch auf die der 1-19 Jährigen. Dementsprechend basiert die Prognose auf Daten der Altersgruppe der 0-19 Jährigen, da spezifische Daten für die Patientinnen und Patienten im Alter von 1-17 Jahren nicht vorliegen. Daraus ergibt sich für die Prognose gegenüber der epidemiologisch korrekten Herleitung der Fallzahlen gemäß Zulassung (Tabelle 3-9) eine systematische Überschätzung der Zielpopulation. Dennoch stellt diese Vorgehensweise aktuell die fundierteste Grundlage für die Ableitung einer belastbaren Prognose dar.

Aus den Daten des ZfKD zur Inzidenz der lymphatischen Leukämie in der Altersgruppe 0-19 Jahre ist ersichtlich, dass die Neuerkrankungen in den Jahren 2000-2023 insgesamt auf einem konstanten Niveau geblieben sind (167). Basierend auf diesen Angaben wurde anhand einer linearen Regression eine Tendenz für die Entwicklung der lymphatischen Leukämie in den nächsten 5 Jahren abgeschätzt (Tabelle 3-10) (167).

Auf Grundlage der Berechnungen zur Entwicklung der Inzidenz für die nächsten 5 Jahre wurde – analog zur Ableitung der Zielpopulation – auch die Entwicklung des GKV-Anteils innerhalb der Zielpopulation prognostiziert. Dabei dienten die prognostizierten Fallzahlen der Inzidenz als Ausgangswert für die Berechnungen. Der GKV-Anteil der Zielpopulation wurde dann entsprechend den Anteilsannahmen aus Tabelle 3-8 für die Jahre 2027-2031 bestimmt (Tabelle 3-10). Die Berechnungen in den einzelnen Schritten erfolgten mit gerundeten Zahlen ohne Nachkommastellen.

Aus den Daten geht hervor, dass die Anzahl der Neuerkrankungen an lymphatischer Leukämie in den nächsten Jahren auf einem konstanten Niveau bleiben. Des Weiteren wurde seit Mitte der 2000er kein Anstieg der Inzidenz in Deutschland berichtet (11). Ferner sind für die Zielpopulation gemäß der Zulassung konstante Fallzahlen in den nächsten 5 Jahren zu erwarten (Tabelle 3-10).

Die Berechnung basiert auf den Annahmen zur Herleitung der Zielpopulation und ist daher mit Unsicherheiten behaftet. Zukünftige Entwicklungen der Bevölkerungsstruktur sowie der Zahl der GKV-Versicherten können den Anteil der GKV-Versicherten an der Gesamtbevölkerung beeinflussen. Dies kann zu Abweichungen des GKV-Anteils in der Zielpopulation von den in Tabelle 3-8 prognostizierten Fallzahlen führen.

Tabelle 3-10: Prognostizierte Änderung des GKV-Anteils der Zielpopulation im Anwendungsgebiet von Inotuzumab ozogamicin

Jahr	2027	2028	2029	2030	2031
Prognostizierte Fallzahlen ^a					
Kinder und Jugendliche mit lymphatischer Leukämie 0-19 Jahre	516	514	513	511	510
GKV-Anteil der Zielpopulation, prognostizierte Fallzahlen					
Kinder und Jugendliche mit CD22-positiver r/r B-Vorläufer-ALL	62-70	62-70	62-70	62-70	62-70
Quelle: (167) a: Der Jahresbericht 2022 des DKKR weist für den Zeitraum 2012-2021 keine jährlichen Fallzahlen von Kindern und Jugendlichen mit lymphatischer Leukämie aus, sondern nur summierte Daten. Prognosen basieren daher auf den vom ZfKD veröffentlichten jährlichen Fallzahlen, die jedoch die Altersgruppe 0-19 Jahre statt 1-17 Jahre umfassen. CD22: <i>Cluster of Differentiation 22</i>; r/r B-Vorläufer-ALL: Rezidierte/refraktäre B-Vorläufer Akute lymphatische Leukämie; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung					

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 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 gegebenenfalls zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-11: Anzahl der Patientinnen und 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	Kinder und Jugendliche ab 1 Jahr mit CD22-positiver r/r B-Vorläufer- ALL	Nicht quantifizierbar	59-68
Quelle: (167) CD22: <i>Cluster of Differentiation 22</i> ; r/r B-Vorläufer-ALL: Rezidierte/refraktäre B-Vorläufer Akute lymphatische Leukämie; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 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, so dass 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 beziehungsweise Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (unter anderem Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [unter anderem Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

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 beziehungsweise Publikationen berücksichtigt beziehungsweise aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Recherche 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 Recherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Recherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Sofern Informationen zum Vorgehen der Informationsbeschaffung für die Abschnitte 3.2.1 und 3.2.2 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.

Im Falle einer (hier optionalen) systematischen bibliografischen Recherche soll das Datum der Recherche nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des nationalen Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. Wird auf die Recherche im EU-Dossier durch Verweis Bezug genommen und liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

In den Fällen, in denen keine neuen Quellen identifiziert werden, kann auf das Rechercheergebnis im EU-Dossier verwiesen werden. Sofern neue Quellen identifiziert werden, sind die neuen Erkenntnisse entsprechend der Vorgaben aufzuarbeiten.

Zur Erstellung der Abschnitte 3.1.1 bis 3.1.2 wurden relevante Quellen zur Pathophysiologie, Symptomatik, Therapie und Epidemiologie der Erkrankung aus der Pfizer bekannten Literatur, aus nationalen und internationalen Leitlinien zur Erkrankung und nach manueller Literaturrecherche im Internet ausgewählt.

Die Darstellung der Prävalenz und Inzidenz der pädiatrischen lymphatischen Leukämie in Deutschland im Abschnitt 3.2.3 basiert auf den veröffentlichten Daten des DKKR und des ZfKD am RKI. Für die Herleitung der Patientenzahlen in der Zielpopulation in den Abschnitten 3.2.3 und 3.2.4 wurden auf Grundlage der Daten des DKKR die Patientenzahlen ermittelt. Dabei erfolgte eine schrittweise Eingrenzung der Patientinnen und Patienten unter Berücksichtigung festgelegter Merkmale (Tabelle 3-9). Des Weiteren wurden die Daten des Deutschen Statistischen Bundesamtes sowie Informationen des Bundesministeriums für Gesundheit zum Versichertenstatus in der GKV herangezogen. Sämtliche Berechnungen sowie die zugrunde liegenden Quellen inkl. Seitenzahlen sind in einer Excel-Datei dokumentiert (167).

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel 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 (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 Abschnitten 3.2.1 und 3.2.2 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. Skulimowska I, Sosniak J, Gonka M, Szade A, Jozkowicz A, Szade K. The biology of hematopoietic stem cells and its clinical implications. *FEBS J.* 2022;289(24):7740-7759.
2. Gökbuget N. HS, Wolf A.,. Die Akute Lymphatische Leukämie (ALL) des Erwachsenen - Wissenswerte Informationen rund um die ALL für Patienten und Angehörige. 2012.
3. 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.
4. Hazlehurst LA, Bewry NN, Nair RR, Pinilla-Ibarz J. Signaling networks associated with BCR-ABL-dependent transformation. *Cancer Control.* 2009;16(2):100-107.
5. Hunger SP, Mullighan CG. Acute Lymphoblastic Leukemia in Children. *N Engl J Med.* 2015;373(16):1541-1552.
6. Cooper SL, Brown PA. Treatment of pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Pediatric Clinics of North America.* 2015;62(1):61.
7. Pui CH, Robison LL, Look AT. Acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet.* 2008;371(9617):1030-1043.

8. Yiallourous M. Akute lymphoblastische Leukämie (ALL) - Ausführliche Patienteninformation. Kinderkrebsinfo. Informationsportal zu Krebserkrankungen bei Kindern und Jugendlichen. 2025.
9. 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.
10. 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.
11. Ronckers CM SC, Grabow D, Erdmann F., Deutsches Kinderkrebsregister (DKKR) - Annual Report 2022 (1980-2021). 2025.
12. National Institutes of Health (NIH) NCI, Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER),. Acute Lymphocytic Leukemia (ALL), SEER Incidence Rates by Age at Diagnosis, 2019-2023. Stand: 22.04.2026. 2026 [abgerufen am: 04.05.2026]. Verfügbar unter: https://seer.cancer.gov/statistics-network/explorer/application.html?site=92&data_type=1&graph_type=3&compareBy=sex&chk_sex_1=1&rate_type=2&race=1&advopt_precision=1&advopt_show_ci=on.
13. Einsiedel HG, von Stackelberg A, Hartmann R, Fengler R, Schrappe M, Janka-Schaub G, et al. Long-term outcome in children with relapsed ALL by risk-stratified salvage therapy: results of trial acute lymphoblastic leukemia-relapse study of the Berlin-Frankfurt-Munster Group 87. J Clin Oncol. 2005;23(31):7942-7950.
14. Nguyen K, Devidas M, Cheng SC, La M, Raetz EA, Carroll WL, et al. Factors influencing survival after relapse from acute lymphoblastic leukemia: a Children's Oncology Group study. Leukemia. 2008;22(12):2142-2150.
15. Ceppi F, Duval M, Leclerc JM, Laverdiere C, Delva YL, Cellot S, et al. Improvement of the Outcome of Relapsed or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia in Children Using a Risk-Based Treatment Strategy. PLoS One. 2016;11(9):e0160310.
16. Hunger SP, Lu X, Devidas M, Camitta BM, Gaynon PS, Winick NJ, et al. Improved survival for children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia between 1990 and 2005: a report from the children's oncology group. J Clin Oncol. 2012;30(14):1663-1669.
17. Sun W, Malvar J, Sposto R, Verma A, Wilkes JJ, Dennis R, et al. Outcome of children with multiply relapsed B-cell acute lymphoblastic leukemia: a therapeutic advances in childhood leukemia & lymphoma study. Leukemia. 2018;32(11):2316-2325.
18. 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.
19. Topp MS, Gokbuget N, Stein AS, Zugmaier G, O'Brien S, Bargou RC, et al. Safety and activity of blinatumomab for adult patients with relapsed or refractory B-precursor acute lymphoblastic leukaemia: a multicentre, single-arm, phase 2 study. Lancet Oncol. 2015;16(1):57-66.
20. 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):1524-1533.

21. Roberts KG, Mullighan CG. Genomics in acute lymphoblastic leukaemia: insights and treatment implications. *Nat Rev Clin Oncol.* 2015;12(6):344-357.
22. Mullighan CG. Molecular genetics of B-precursor acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Invest.* 2012;122(10):3407-3415.
23. Schauseil S BS, Engels-Schwarzlose S, Geisel R, Herzum I, Kuschak D, Schroer KP, Lutz T,. Hämatologie Leitfaden der Medizinischen Laboratorien Düsseldorf.: 2012 [abgerufen am: 04.05.2026]. Verfügbar unter: <http://www.labor-duesseldorf.de/20/haematologie.pdf>.
24. 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):147-151.
25. Bassan R, Hoelzer D. Modern therapy of acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol.* 2011;29(5):532-543.
26. Gökbüget 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(10):2032-2041.
27. 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):937-951.
28. 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: Mai 2022. 2022.
29. Holloway S, Lord K, Bethelmie-Bryan B, Shepard MW, Neely J, McLemore M, et al. Managing chronic myeloid leukemia: a coordinated team care perspective. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2012;12(2):88-93.
30. Shah B, Mattison RJ, Abboud R, Abdelmessieh P, Aldoss I, Badar T, et al. Acute Lymphoblastic Leukemia, Version 1.2026, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2026.
31. 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.
32. Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH). S1-Leitlinie Akute lymphoblastische Leukämie – ALL - im Kindesalter. Version 7.0. 2021.
33. 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(18):4153-4162.
34. Deutsche Leukämie- & Lymphom-Hilfe e.V. (DLH). Akute Myeloische Leukämie (AML) Ratgeber für Patienten. 2024.
35. Kantarjian H, Thomas D, Jorgensen J, Jabbour E, Kebriaei P, Rytting M, et al. Inotuzumab ozogamicin, an anti-CD22-calecheamicin conjugate, for refractory and relapsed acute lymphocytic leukaemia: a phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2012;13(4):403-411.

36. 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.
37. Brüggemann M, Gökbüget N, Kneba M. Acute lymphoblastic leukemia: monitoring minimal residual disease as a therapeutic principle. *Semin Oncol.* 2012;39(1):47-57.
38. Brüggemann M, Raff T, Kneba M. Has MRD monitoring superseded other prognostic factors in adult ALL? *Blood.* 2012;120(23):4470-4481.
39. Erdmann F KP, Grabow D, Spix C.,. Deutsches Kinderkrebsregister (DKKR) - Jahresbericht 2019 (1980-2018). 2020.
40. Hoelzer 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;27(suppl 5):v69-v82.
41. 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):153-158.
42. 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):836-847.
43. Inaba H, Greaves M, Mullighan CG. Acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet.* 2013;381(9881):1943-1955.
44. American Cancer Society. Acute Lymphocytic Leukemia (ALL) - Causes, Risk Factors, and Prevention. Stand: 13.08.2025. 2025 [abgerufen am: 05.04.2026]. Verfügbar unter: <https://www.cancer.org/content/dam/CRC/PDF/Public/8670.00.pdf>.
45. Bassan R, Gatta G, Tondini C, Willemze R. Adult acute lymphoblastic leukaemia. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2004;50(3):223-261.
46. Lustosa de Sousa DW, de Almeida Ferreira FV, Cavalcante Felix FH, de Oliveira Lopes MV. Acute lymphoblastic leukemia in children and adolescents: prognostic factors and analysis of survival. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2015;37(4):223-229.
47. Smith M, Arthur D, Camitta B, Carroll AJ, Crist W, Gaynon P, et al. Uniform approach to risk classification and treatment assignment for children with acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol.* 1996;14(1):18-24.
48. Schellongowski P, Staudinger T. Leukostase und Tumorlyse: Wichtige Komplikationen der Hyperleukozytose. *Der Internist.* 2013;54(9):1051-1060.
49. Cairo MS, Bishop M. Tumour lysis syndrome: new therapeutic strategies and classification. *Br J Haematol.* 2004;127(1):3-11.
50. Stanulla M, Kratz C. Genetische Prädispositionen für Krebserkrankungen. *Pädiatrische Hämatologie und Onkologie.* 2018:169-174.
51. Shen JJ, Williams BJ, Zipursky A, Doyle J, Sherman SL, Jacobs PA, et al. Cytogenetic and molecular studies of Down syndrome individuals with leukemia. *Am J Hum Genet.* 1995;56(4):915-925.
52. Zwaan MC, Reinhardt D, Hitzler J, Vyas P. Acute leukemias in children with Down syndrome. *Hematology/oncology clinics of North America.* 2010;24(1):19-34.
53. Ripperger T, Bielack SS, Borkhardt A, Brecht IB, Burkhardt B, Calaminus G, et al. Childhood cancer predisposition syndromes—a concise review and recommendations by the Cancer Predisposition Working Group of the Society for Pediatric Oncology and Hematology. *American journal of medical genetics Part A.* 2017;173(4):1017-1037.

54. Stary J, Zimmermann M, Campbell M, Castillo L, Dibar E, Donska S, et al. Intensive chemotherapy for childhood acute lymphoblastic leukemia: results of the randomized intercontinental trial ALL IC-BFM 2002. *J Clin Oncol*. 2014;32(3):174-184.
55. Silverman LB, Gelber RD, Young ML, Dalton VK, Barr RD, Sallan SE. Induction failure in acute lymphoblastic leukemia of childhood. *Cancer*. 1999;85(6):1395-1404.
56. Stouthard ME, Hoogstraten J. Dental anxiety: a comparison of dentate and edentulous subjects. *Community Dent Oral Epidemiol*. 1990;18(5):267-268.
57. Burke MJ, Devidas M, Chen Z, Salzer WL, Raetz EA, Rabin KR, et al. Outcomes in adolescent and young adult patients (16 to 30 years) compared to younger patients treated for high-risk B-lymphoblastic leukemia: report from Children's Oncology Group Study AALL0232. *Leukemia*. 2022;36(3):648-655.
58. Reismüller B, Peters C, Dworzak MN, Potschger U, Urban C, Meister B, et al. Outcome of children and adolescents with a second or third relapse of acute lymphoblastic leukemia (ALL): a population-based analysis of the Austrian ALL-BFM (Berlin-Frankfurt-Münster) study group. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2013;35(5):e200-204.
59. Kolb E, Steinherz P. A new multidrug reinduction protocol with topotecan, vinorelbine, thiotepea, dexamethasone, and gemcitabine for relapsed or refractory acute leukemia. *Leukemia*. 2003;17(10):1967-1972.
60. Bailey LC, Lange BJ, Rheingold SR, Bunin NJ. Bone-marrow relapse in paediatric acute lymphoblastic leukaemia. *The lancet oncology*. 2008;9(9):873-883.
61. Friedmann AM, Weinstein HJ. The role of prognostic features in the treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Oncologist*. 2000;5(4):321-328.
62. Tallen G, Ratei R, Mann G, Kaspers G, Niggli F, Karachunsky A, et al. Long-term outcome in children with relapsed acute lymphoblastic leukemia after time-point and site-of-relapse stratification and intensified short-course multidrug chemotherapy: results of trial ALL-REZ BFM 90. *J Clin Oncol*. 2010;28(14):2339-2347.
63. Rizzari C, Valsecchi MG, Arico M, Miniero R, Messina C, De Rossi G, et al. Outcome of very late relapse in children with acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica*. 2004;89(4):427-434.
64. Oskarsson T, Soderhall S, Arvidson J, Forestier E, Montgomery S, Bottai M, et al. Relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia in the Nordic countries: prognostic factors, treatment and outcome. *Haematologica*. 2016;101(1):68-76.
65. Möricke A, Zimmermann M, Reiter A, Henze G, Schrauder A, Gadner H, et al. Long-term results of five consecutive trials in childhood acute lymphoblastic leukemia performed by the ALL-BFM study group from 1981 to 2000. *Leukemia*. 2010;24(2):265-284.
66. van Dongen JJ, Seriu T, Panzer-Grümayer ER, Biondi A, Pongers-Willems MJ, Corral L, et al. Prognostic value of minimal residual disease in acute lymphoblastic leukaemia in childhood. *Lancet*. 1998;352(9142):1731-1738.
67. Conter V, Bartram CR, Valsecchi MG, Schrauder A, Panzer-Grümayer R, Möricke A, et al. Molecular response to treatment redefines all prognostic factors in children and adolescents with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia: results in 3184 patients of the AIEOP-BFM ALL 2000 study. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2010;115(16):3206-3214.
68. Bartram CR, Schrauder A, Köhler R, Schrappe M. Acute lymphoblastic leukemia in children: treatment planning via minimal residual disease assessment. *Deutsches Ärzteblatt International*. 2012;109(40):652.

69. Flohr T, Schrauder A, Cazzaniga G, Panzer-Grümayer R, van der Velden V, Fischer S, et al. Minimal residual disease-directed risk stratification using real-time quantitative PCR analysis of immunoglobulin and T-cell receptor gene rearrangements in the international multicenter trial AIEOP-BFM ALL 2000 for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*. 2008;22(4):771-782.
70. Borowitz MJ, Devidas M, Hunger SP, Bowman WP, Carroll AJ, Carroll WL, et al. Clinical significance of minimal residual disease in childhood acute lymphoblastic leukemia and its relationship to other prognostic factors: a Children's Oncology Group study. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2008;111(12):5477-5485.
71. Björklund E, Mazur J, Söderhäll S, Porwit-MacDonald A. Flow cytometric follow-up of minimal residual disease in bone marrow gives prognostic information in children with acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*. 2003;17(1):138-148.
72. Cavé H, van der Werff Ten Bosch J, Suciu S, Guidal C, Waterkeyn C, Otten J, et al. Clinical significance of minimal residual disease in childhood acute lymphoblastic leukemia. *New England Journal of Medicine*. 1998;339(9):591-598.
73. Coustan-Smith E, Sancho J, Hancock ML, Boyett JM, Behm FG, Raimondi SC, et al. Clinical importance of minimal residual disease in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2000;96(8):2691-2696.
74. Coustan-Smith E, Sancho J, Behm FG, Hancock ML, Razzouk BI, Ribeiro RC, et al. Prognostic importance of measuring early clearance of leukemic cells by flow cytometry in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2002;100(1):52-58.
75. de Haas V, Breunis WB, Verhagen OJ, van der Berg H, van der Schoot CE. Accurate quantification of minimal residual disease at day 15, by real-time quantitative polymerase chain reaction identifies also patients with B-precursor acute lymphoblastic leukemia at high risk for relapse. *Blood*. 2000;96(4):1619-1620.
76. Dworzak MN, Fröschl G, Printz D, Mann G, Pötschger U, Mühlegger N, et al. Prognostic significance and modalities of flow cytometric minimal residual disease detection in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2002;99(6):1952-1958.
77. Nyvold C, Madsen HO, Ryder LP, Seyfarth J, Svejgaard A, Clausen N, et al. Precise quantification of minimal residual disease at day 29 allows identification of children with acute lymphoblastic leukemia and an excellent outcome. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2002;99(4):1253-1258.
78. Panzer-Grümayer ER, Schneider M, Panzer S, Fasching K, Gadner H. Rapid molecular response during early induction chemotherapy predicts a good outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2000;95(3):790-794.
79. Hossain MJ, Xie L, McCahan SM. Characterization of pediatric acute lymphoblastic leukemia survival patterns by age at diagnosis. *Journal of cancer epidemiology*. 2014;2014(1):865979.
80. Ko RH, Ji L, Barnette P, Bostrom B, Hutchinson R, Raetz E, et al. Outcome of patients treated for relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia: a Therapeutic Advances in Childhood Leukemia Consortium study. *J Clin Oncol*. 2010;28(4):648-654.
81. 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.

82. Rossig C, Juergens H, Schrappe M, Moericke A, Henze G, von Stackelberg A, et al. Effective childhood cancer treatment: the impact of large scale clinical trials in Germany and Austria. *Pediatr Blood Cancer*. 2013;60(10):1574-1581.
83. Schrappe M, Hunger SP, Pui C-H, Saha V, Gaynon PS, Baruchel A, et al. Outcomes after induction failure in childhood acute lymphoblastic leukemia. *New England Journal of Medicine*. 2012;366(15):1371-1381.
84. European Medicines Agency (EMA). Public summary of opinion on orphan designation for inotuzumab ozogamicin for the treatment of B-cell acute lymphoblastic leukaemia (EU/3/13/1127). 2013.
85. Europäische Kommission. Durchführungsbeschluss der Kommission vom 6.5.2026 zur Änderung der mit dem Beschluss C(2017) 4655 final erteilten Zulassung für das Humanarzneimittel für seltene Leiden „Besponsa - Inotuzumab Ozogamicin“. 2026.
86. European Medicines Agency (EMA). Recommendation for maintenance of orphan designation at the time of marketing authorisation for Besponsa (inotuzumab ozogamicin) for the treatment of B-cell acute lymphoblastic leukaemia. 2017.
87. Food and Drug Administration (FDA). Breakthrough Therapy Designation for Inotuzumab Ozogamicin. 2015.
88. Food and Drug Administration (FDA). FDA approves inotuzumab ozogamicin for pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia. 2024 [abgerufen am: 04.05.2026]. Verfügbar unter: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-inotuzumab-ozogamicin-pediatric-patients-acute-lymphoblastic-leukemia>.
89. 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):1165-1176.
90. Fullmer A, O'Brien S, Kantarjian H, Jabbour E. Novel therapies for relapsed acute lymphoblastic leukemia. *Curr Hematol Malig Rep*. 2009;4(3):148-156.
91. Tavernier E, Boiron JM, Huguet F, Bradstock K, Vey N, Kovacsovics 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):1907-1914.
92. Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation (DAG-KBT). Leitlinien zur allogenen Stammzelltransplantation. 2016.
93. 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.
94. Fielding AK, Richards SM, Chopra R, Lazarus HM, Litzow MR, Buck G, et al. Outcome of 609 adults after relapse of acute lymphoblastic leukemia (ALL); an MRC UKALL12/ECOG 2993 study. *Blood*. 2007;109(3):944-950.
95. 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):3186-3191.
96. Oriol A, Vives S, Hernández-Rivas J-M, 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.
97. 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):1216-1230.

98. Amgen Europe B.V. BLINCYTO® 38,5 Mikrogramm Pulver zur Herstellung eines Konzentrats und Lösung zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: November 2025.
99. 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):1213-1220.
100. Jabbour E, O'Brien S, Ravandi F, Kantarjian H. Monoclonal antibodies in acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2015;125(26):4010-4016.
101. 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.
102. 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.
103. 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):2728-2736.
104. Ricart AD. Antibody-drug conjugates of calicheamicin derivative: gemtuzumab ozogamicin and inotuzumab ozogamicin. *Clin Cancer Res*. 2011;17(20):6417-6427.
105. 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.
106. von Stackelberg A, Locatelli F, Zugmaier G, Handgretinger R, Trippett TM, Rizzari C, et al. Phase I/Phase II Study of Blinatumomab in Pediatric Patients With Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Clin Oncol*. 2016;34(36):4381-4389.
107. Lee DW, Kochenderfer JN, Stetler-Stevenson M, Cui YK, Delbrook C, Feldman SA, et al. T cells expressing CD19 chimeric antigen receptors for acute lymphoblastic leukaemia in children and young adults: a phase 1 dose-escalation trial. *Lancet*. 2015;385(9967):517-528.
108. Gardner RA, Finney O, Annesley C, Brakke H, Summers C, Leger K, et al. Intent-to-treat leukemia remission by CD19 CAR T cells of defined formulation and dose in children and young adults. *Blood*. 2017;129(25):3322-3331.
109. European Commission. Commission Implementing Decision of 23.8.2018 granting marketing authorisation under Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council for "Kymriah - tisagenlecleucel", an orphan medicinal product for human use. 2018.
110. Forman SJ, Rowe JM. The myth of the second remission of acute leukemia in the adult. *Blood*. 2013;121(7):1077-1082.
111. Schmiegelow K, Muller K, Mogensen SS, Mogensen PR, Wolthers BO, Stoltze UK, et al. Non-infectious chemotherapy-associated acute toxicities during childhood acute lymphoblastic leukemia therapy. *F1000Res*. 2017;6:444.
112. Lipshultz SE, Colan SD, Gelber RD, Perez-Atayde AR, Sallan SE, Sanders SP. Late cardiac effects of doxorubicin therapy for acute lymphoblastic leukemia in childhood. *New England Journal of Medicine*. 1991;324(12):808-815.

113. Jabbour E, O'Brien S, Kantarjian H, Garcia-Manero G, Ferrajoli A, Ravandi F, et al. Neurologic complications associated with intrathecal liposomal cytarabine given prophylactically in combination with high-dose methotrexate and cytarabine to patients with acute lymphocytic leukemia. *Blood*. 2007;109(8):3214-3218.
114. Langer T, Dörr HG, Bielack S, Jürgens H, Göbel U, Willich N, et al. Spätfolgen in der Nachsorge von krebskranken Kindern und Jugendlichen. *Der Onkologe*. 2005;11(10):1101-1109.
115. Landier W, Armenian S, Bhatia S. Late effects of childhood cancer and its treatment. *Pediatr Clin North Am*. 2015;62(1):275-300.
116. Meadows AT, Hobbie WL. The medical consequences of cure. *Cancer*. 1986;58(S2):524-528.
117. Chivukula U, Kota S, Nandinee D. Burden experience of caregivers of acute lymphoblastic leukemia: Impact of coping and spirituality. *Indian journal of palliative care*. 2018;24(2):189.
118. Jones BL. The Challenge of Quality Care for Family Caregivers in Pediatric Cancer Care. *Seminars in Oncology Nursing*. 2012;28(4):213-220.
119. Gratwohl A, Baldomero H, Horisberger B, Schmid C, Passweg J, Urbano-Ispizua A, et al. Current trends in hematopoietic stem cell transplantation in Europe. *Blood*. 2002;100(7):2374-2386.
120. Leung W, Campana D, Yang J, Pei D, Coustan-Smith E, Gan K, et al. High success rate of hematopoietic cell transplantation regardless of donor source in children with very high-risk leukemia. *Blood*. 2011;118(2):223-230.
121. Gratwohl A, Stern M, Brand R, Apperley J, Baldomero H, de Witte T, et al. Risk score for outcome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a retrospective analysis. *Cancer*. 2009;115(20):4715-4726.
122. Mateos MK, O'Brien TA, Oswald C, Gabriel M, Ziegler DS, Cohn RJ, et al. Transplant-related mortality following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for pediatric acute lymphoblastic leukemia: 25-year retrospective review. *Pediatr Blood Cancer*. 2013;60(9):1520-1527.
123. Elfeky R, Builes N, Pearce R, Kania S, Nademi Z, Lucchini G, et al. Pediatric adapted risk index to predict 2-year transplant-related mortality post-HSCT in children. *Blood Adv*. 2024;8(22):5838-5852.
124. Runde V, Ross S, Trenchel R, Lagemann E, Basu O, Renzing-Kohler K, et al. Adenoviral infection after allogeneic stem cell transplantation (SCT): report on 130 patients from a single SCT unit involved in a prospective multi center surveillance study. *Bone Marrow Transplant*. 2001;28(1):51-57.
125. Zecca M, Prete A, Rondelli R, Lanino E, Balduzzi A, Messina C, et al. Chronic graft-versus-host disease in children: incidence, risk factors, and impact on outcome. *Blood*. 2002;100(4):1192-1200.
126. Wolff D, Radojic V, Lafyatis R, Cinar R, Rosenstein RK, Cowen EW, et al. National institutes of health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-Host disease: IV. the 2020 highly morbid forms report. *Transplantation and cellular therapy*. 2021;27(10):817-835.
127. Grube M, Holler E, Weber D, Holler B, Herr W, Wolff D. Risk Factors and Outcome of Chronic Graft-versus-Host Disease after Allogeneic Stem Cell Transplantation—Results from a Single-Center Observational Study. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2016;22(10):1781-1791.

128. Lee SJ, Vogelsang G, Flowers ME. Chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2003;9(4):215-233.
129. Dreier T, Lorenczewski G, Brandl C, Hoffmann P, Syring U, Hanakam F, et al. Extremely potent, rapid and costimulation-independent cytotoxic T-cell response against lymphoma cells catalyzed by a single-chain bispecific antibody. *Int J Cancer.* 2002;100(6):690-697.
130. 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.
131. Schultz L, Gardner R. Mechanisms of and approaches to overcoming resistance to immunotherapy. *Hematology 2014, the American Society of Hematology Education Program Book.* 2019;2019(1):226-232.
132. Mejstříková E, Hrusak O, Borowitz MJ, Whitlock JA, Brethon B, Trippett TM, et al. CD19-negative relapse of pediatric B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia following blinatumomab treatment. *Blood Cancer Journal.* 2017;7(12):659.
133. Viardot A, Locatelli F, Stieglmaier J, Zaman F, Jabbour E. Concepts in immuno-oncology: tackling B cell malignancies with CD19-directed bispecific T cell engager therapies. *Annals of Hematology.* 2020;99:2215-2229.
134. Teachey DT, Rheingold SR, Maude SL, Zugmaier G, Barrett DM, Seif AE, et al. Cytokine release syndrome after blinatumomab treatment related to abnormal macrophage activation and ameliorated with cytokine-directed therapy. *Blood.* 2013;121(26):5154-5157.
135. Ojemolon PE, Kalidindi S, Ahlborn TA, Aihie OP, Awoyomi MI. Cytokine Release Syndrome Following Blinatumomab Therapy. *Cureus.* 2022;14(1):e21583.
136. Shimabukuro-Vornhagen A, Gödel P, Subklewe M, Stemmler HJ, Schlößer HA, Schlaak M, et al. Cytokine release syndrome. *Journal for immunotherapy of cancer.* 2018;6:1-14.
137. Barrière S, El-Ghazzi N, Garcia M, Guièze R. Anticorps bispecifiques en oncohématologie: applications et perspectives. *Bulletin du Cancer.* 2021;108(10):S195-S204.
138. Locatelli F, Zugmaier G, Mergen N, Bader P, Jeha S, Schlegel PG, et al. Blinatumomab in pediatric patients with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia: results of the RIALTO trial, an expanded access study. *Blood Cancer J.* 2020;10(7):77.
139. Maude SL, Frey N, Shaw PA, Aplenc R, Barrett DM, Bunin NJ, et al. Chimeric antigen receptor T cells for sustained remissions in leukemia. *New England Journal of Medicine.* 2014;371(16):1507-1517.
140. Makita S, Yoshimura K, Tobinai K. Clinical development of anti-CD 19 chimeric antigen receptor T-cell therapy for B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Cancer science.* 2017;108(6):1109-1118.
141. Lee DW, Gardner R, Porter DL, Louis CU, Ahmed N, Jensen M, et al. Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome. *Blood.* 2014;124(2):188-195.
142. Neelapu SS, Tummala S, Kebriaei P, Wierda W, Gutierrez C, Locke FL, et al. Chimeric antigen receptor T-cell therapy — assessment and management of toxicities. *Nature Reviews Clinical Oncology.* 2018;15(1):47-62.
143. Brudno JN, Kochenderfer JN. Toxicities of chimeric antigen receptor T cells: recognition and management. *Blood.* 2016;127(26):3321-3330.

144. Jain MD, Smith M, Shah NN. How I treat refractory CRS and ICANS after CAR T-cell therapy. *Blood*. 2023;141(20):2430-2442.
145. Lee DW, Santomasso BD, Locke FL, Ghobadi A, Turtle CJ, Brudno JN, et al. ASTCT Consensus Grading for Cytokine Release Syndrome and Neurologic Toxicity Associated with Immune Effector Cells. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2019;25(4):625-638.
146. Sotillo E, Barrett DM, Black KL, Bagashev A, Oldridge D, Wu G, et al. Convergence of Acquired Mutations and Alternative Splicing of CD19 Enables Resistance to CART-19 Immunotherapy. *Cancer Discovery*. 2015;5(12):1282-1295.
147. Orlando EJ, Han X, Tribouley C, Wood PA, Leary RJ, Riester M, et al. Genetic mechanisms of target antigen loss in CAR19 therapy of acute lymphoblastic leukemia. *Nature Medicine*. 2018;24(10):1504-1506.
148. Bethge WA, Martus P, Schmitt M, Holtick U, Subklewe M, von Tresckow B, et al. GLA/DRST real-world outcome analysis of CAR T-cell therapies for large B-cell lymphoma in Germany. *Blood*. 2022;140(4):349-358.
149. Ibrahim Y-A, Christian C, Peter B, Grzegorz WB, Halvard B, Fabio C, et al. Management of adults and children undergoing chimeric antigen receptor T-cell therapy: best practice recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) and the Joint Accreditation Committee of ISCT and EBMT (JACIE). *Haematologica*. 2020;105(2):297-316.
150. Topp MS, Gökbuget N, Zugmaier G, Klappers P, Stelljes M, Neumann S, et al. Phase II Trial of the Anti-CD19 Bispecific T Cell–Engager Blinatumomab Shows Hematologic and Molecular Remissions in Patients With Relapsed or Refractory B-Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia. *Journal of Clinical Oncology*. 2014;32(36):4134-4140.
151. Stewart CM, Siegler EL, Sakemura RL, Cox MJ, Huynh T, Kimball B, et al. IL-4 drives exhaustion of CD8+ CART cells. *Nature Communications*. 2024;15(1):7921.
152. Myers RM, Taraseviciute A, Steinberg SM, Lamble AJ, Sheppard J, Yates B, et al. Blinatumomab Nonresponse and High-Disease Burden Are Associated With Inferior Outcomes After CD19-CAR for B-ALL. *Journal of Clinical Oncology*. 2022;40(9):932-944.
153. Aparicio-Perez C, Carmona M, Benabdellah K, Herrera C. Failure of ALL recognition by CAR T cells: a review of CD 19-negative relapses after anti-CD 19 CAR-T treatment in B-ALL. *Front Immunol*. 2023;14:1165870.
154. Terwilliger T, Abdul-Hay M. Acute lymphoblastic leukemia: a comprehensive review and 2017 update. *Blood Cancer Journal*. 2017;7(6):e577-e577.
155. Khaled SK, Thomas SH, Forman SJ. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for acute lymphoblastic leukemia in adults. *Curr Opin Oncol*. 2012;24(2):182-190.
156. Gökbuget N, Hoelzer D. Treatment of adult acute lymphoblastic leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2006:133-141.
157. 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.
158. Kantarjian HM, DeAngelo DJ, Stelljes M, Martinelli G, Liedtke M, Stock W, et al. Inotuzumab Ozogamicin versus Standard Therapy for Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med*. 2016;375(8):740-753.

159. 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.
160. Shor B, Gerber H-P, Sapra P. Preclinical and clinical development of inotuzumab-ozogamicin in hematological malignancies. *Molecular immunology.* 2015;67(2):107-116.
161. Dourthe M-E, Rabian F, Yakouben K, Chevillon F, Cabannes-Hamy A, Méchinaud F, et al. Determinants of CD19-positive vs CD19-negative relapse after tisagenlecleucel for B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia.* 2021;35(12):3383-3393.
162. Stelljes M, Su Y, Fahrbach K, Vandendries E, Page V, Onyekwere U, et al. Indirect Treatment Comparison (ITC) of Inotuzumab Ozogamicin (InO) and Blinatumomab (Blina) for Relapsed or Refractory (RR) Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL). *Blood.* 2017;130(Supplement 1):2558-2558.
163. Jiang E, Lv M, Zhai W. Outcomes of Hematopoietic Stem Cell Transplantation after Inotuzumab Ozogamicin Treatment for B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia without VOD/SOS. *Blood.* 2024;144:5855.
164. Ronckers C, Trübenbach C, Katalinic A, Christ M, Cicero A, Folkerts J, et al. Krebs in Deutschland für 2021-2023. 15. Ausgabe. Berlin: Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg). 2025.
165. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD). Inzidenzschätzung. 2026 [abgerufen am: 04.05.2026]. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Methoden/Inzidenzschaeztung/inzidenz_schaetzung_node.html.
166. Krebsregister Rheinland-Pfalz. Epidemiologische Krebsregistrierung. Einzelne Krebsarten. Leukämien (C91-C95). 2016.
167. Pfizer Pharma GmbH. Herleitung der Inzidenz sowie der Zielpopulation für das zu bewertende Arzneimittel - Inotuzumab ozogamicin. 2026.
168. Gudowius S, Recker K, Laws H-J, Dirksen U, Tröger A, Wieczorek U, et al. Identification of candidate target antigens for antibody-based immunotherapy in childhood B-cell precursor ALL. *Klinische Pädiatrie.* 2006;218(06):327-333.
169. Dalle J-H, Balduzzi A, Bader P, Pieczonka A, Yaniv I, Lankester A, et al. The impact of donor type on the outcome of pediatric patients with very high risk acute lymphoblastic leukemia. A study of the ALL SCT 2003 BFM-SG and 2007-BFM-International SG. Bone marrow transplantation. 2021;56(1):257-266.
170. Kühlen M, Willasch AM, Dalle JH, Wachowiak J, Yaniv I, Ifversen M, et al. Outcome of relapse after allogeneic HSCT in children with ALL enrolled in the ALL-SCT 2003/2007 trial. *British journal of haematology.* 2018;180(1):82-89.
171. Pfizer Inc. Studienprotokoll - A Phase I/II Study of Inotuzumab Ozogamicin as a Single Agent and in Combination with Chemotherapy for Pediatric CD22-Positive Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia - Study ITCC-059 (W1203581) v5. 2024.
172. Sidhu J, Chakraborty A, Das P, Gogoi MP, Dey T, Steffen FD, et al. Delayed Intensification Including Venetoclax and Bortezomib Prolongs Survival in Very High Risk Acute Lymphoblastic Leukaemia. *Blood.* 2023;142:4244.
173. Eckert C, Parker C, Moorman AV, Irving JA, Kirschner-Schwabe R, Groeneveld-Krentz S, et al. Risk factors and outcomes in children with high-risk B-cell precursor and T-cell relapsed acute lymphoblastic leukaemia: combined analysis of ALLR3 and ALL-REZ BFM 2002 clinical trials. *European journal of cancer.* 2021;151:175-189.

174. Hunger SP, Mullighan CG. Redefining ALL classification: toward detecting high-risk ALL and implementing precision medicine. *Blood*. 2015;125(26):3977-3987.
175. Roberts KG. Genetics and prognosis of ALL in children vs adults. *Hematology*. 2018;2018(1):137-145.
176. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Gesetzliche Krankenversicherung Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand Monatswerte Januar - März 2026. 2026.
177. Deutsches Statistisches Bundesamt (Destatis). Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht (Quartalszahlen) - 2025. 2025 [abgerufen am: 04.05.2026]. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit-basis-2022.html#1425712>.

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, sodass daraus in Tabelle 3-20 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind in den entsprechenden Abschnitten von Modul 3 sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien/Therapieoptionen anzugeben. Dies schließt auch Angaben zur zulassungsüberschreitenden Anwendung von Arzneimitteln ein, sofern diese ausnahmsweise als zweckmäßige Vergleichstherapie oder Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestimmt wurden.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 an, nach welchem Behandlungsmodus (zum Beispiel kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr** und die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen an. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung. 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 beziehungsweise 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, zum Beispiel 12 Wochen versus 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, zum Beispiel 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, zum Beispiel maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr. Sofern als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt worden ist, sind die Angaben zum Behandlungsmodus anhand geeigneter Quellen zu begründen. Die Behandlung ist in diesen Fällen grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen. Ausnahmen sind zu begründen.

Tabelle 3-12: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe	Behandlungs-modus	Anzahl Behand-lungen pro Patient pro Jahr (gegebenen-falls Spanne)	Behandlungs-dauer je Behandlung in Tagen (gegebenen-falls Spanne)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenen-falls Spanne)
Inotuzumab ozogamicin	Kinder und Jugendliche ab 1 Jahr mit r/r CD22-positiver B-Vorläufer-ALL	In Zyklen: <u>1. Zyklus^a:</u> 3 Wochen/ Zyklus 1,8 mg/m ² KOF ^f in 3 Gaben: Tag 1 0,8 mg/m ² KOF ^f Tag 8 0,5 mg/m ² KOF ^f Tag 15 0,5 mg/m ² KOF ^f <u>2.-3. Zyklus:</u> 4 Wochen/ Zyklus 1,5-1,8 mg/m ² KOF ^f in 3 Gaben: Tag 1 0,5-0,8 mg/m ² KOF ^f Tag 8 0,5 mg/m ² KOF ^f Tag 15 0,5 mg/m ² KOF ^f	2 bis max. 6 Zyklen ^{a,b,d,e}	3	6 (2 Zyklen) bis 18 (6 Zyklen) ^{a,b,d,e} Tage
Zweckmäßige Vergleichstherapie ^c	Nicht zutreffend				

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)
Wenn eine Behandlung länger als ein Jahr, aber nicht dauerhaft durchgeführt werden muss und sich die Behandlung zwischen den Jahren unterscheidet, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Angaben dann pro Patient sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer zu jeder Patientengruppe erfolgen. a: Der erste Zyklus dauert 3 Wochen, kann aber auf 4 Wochen verlängert werden, falls der Patient eine CR oder CRi erreicht und/oder um eine Erholung von etwaiger Toxizität zu ermöglichen (1). b: Für Patientinnen und Patienten mit bevorstehender HSZT wird eine Behandlungsdauer von 2 Zyklen empfohlen. Ein 3. Zyklus kann für Patientinnen und Patienten erwogen werden, die nach 2 Zyklen keine CR oder CRi einschließlich negativer MRD erreicht haben (1). 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 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. d: Patientinnen und Patienten ohne bevorstehende HSZT, die innerhalb von 3 Zyklen keine CR/CRi erreichen, sollten die Behandlung abbrechen (1). e: Für Patientinnen und Patienten ohne bevorstehende HSZT können weitere Behandlungszyklen, insgesamt bis zu max. 6 Zyklen, verabreicht werden (1). f: Der Berechnung des Verbrauchs wird die durchschnittliche KOF für Kinder im Alter von 1 Jahr von 0,5 m² sowie für Kinder im Alter von 17 Jahren von 1,81 m², errechnet nach der Dubois und Dubois Formel, zugrunde gelegt (2-4). ALL: Akute Lymphatische Leukämie; CD22: <i>Cluster of Differentiation 22</i>; CR: Komplette Remission; CRi: Komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Regeneration; HSZT: Hämatopoetische Stammzelltransplantation; KOF: Körperoberfläche; m²: Quadratmeter; Max.: Maximal; mg: Milligramm; MRD: Minimale Resterkrankung; r/r B-Vorläufer-ALL: Rezidierte/refraktäre B-Vorläufer Akute lymphatische Leukämie; SGB: Sozialgesetzbuch; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie					

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe in Tabelle 3-12 bezieht sich auf die in Abschnitt 3.2.4 hergeleitete Zielpopulation Kinder und Jugendliche ab 1 Jahr mit r/r CD22-positiver 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 (1).

Ein Behandlungszyklus besteht, mit Ausnahme des ersten Zyklus, aus 4 Wochen. Der erste Zyklus dauert 3 Wochen, kann aber auf 4 Wochen verlängert werden, falls der Patient eine CR oder eine CRi erreicht hat und/oder um eine Erholung etwaiger Toxizitäten zu ermöglichen. Inotuzumab ozogamicin wird in 3 aufgeteilten Dosierungen an Tag 1, 8 und 15 über eine einstündige intravenöse Infusion verabreicht. Die Behandlung mit Inotuzumab ozogamicin kann überwiegend ambulant erfolgen (1).

Gemäß der Fachinformation von Inotuzumab ozogamicin wird in 2 verschiedene Behandlungssituationen, einhergehend mit einer unterschiedlichen Anzahl an Behandlungszyklen, unterschieden. Die Anzahl der zu erhaltenden Behandlungszyklen ist dabei davon abhängig, ob nach Erreichen aller klinischen Voraussetzungen und der individuellen Entscheidung des Arztes eine HSZT bevorsteht oder nicht (1). Wichtige relevante Voraussetzungen für den Erhalt einer HSZT sind bei Patientinnen und Patienten mit r/r B-Vorläufer-ALL das (erneute) Erreichen einer Remission, das Vorliegen eines kompatiblen Spenders sowie eine entsprechende körperliche Verfassung bzw. die Abwesenheit von respektiven Kontraindikationen.

Behandlungssituation 1

Für Patientinnen und Patienten mit bevorstehender HSZT wird eine Behandlungsdauer von 2 Zyklen empfohlen. Ein 3. Zyklus kann für Patientinnen und Patienten erwogen werden, die nach 2 Zyklen keine CR oder CRi einschließlich negativer MRD erreicht haben (Verabreichung von insgesamt maximal 3 Therapiezyklen pro Patient) (1). Die Gabe erfolgt an den Tagen 1, 8 und 15 eines jeden Zyklus. Hieraus ergibt sich eine Anzahl von 6 Behandlungstagen mit der Option auf weitere 3 Behandlungstage.

Behandlungssituation 2

Für Patientinnen und Patienten ohne bevorstehende HSZT können weitere Behandlungszyklen, insgesamt bis zu maximal 6 Zyklen, verabreicht werden (Verabreichung von insgesamt bis zu maximal 6 Therapiezyklen pro Patient) (1). Patientinnen und Patienten, die innerhalb von 3 Zyklen keine CR/CRi erreichen, sollten die Behandlung abbrechen (1). Für Patientinnen und Patienten, die in den ersten 3 Zyklen Inotuzumab ozogamicin erhalten, ergeben sich 9 Behandlungstage. Für Patientinnen und Patienten, die innerhalb dieser ersten 3 Zyklen eine CR oder CRi erreicht haben und insgesamt bis zu 6 Therapiezyklen erhalten können, ergeben sich weitere 3 bis maximal 9 zusätzliche Behandlungstage.

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (zum Beispiel mg) gemäß der in der Fachinformation empfohlenen Dosis, falls erforderlich als Spanne, an. Wenn sich der Fachinformation keine Angaben zum Verbrauch entnehmen lassen oder sofern als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt worden ist, sind die gewählten Angaben anhand einer geeigneten Quelle zu begründen. Berücksichtigen Sie auch gegebenenfalls entstehenden Verwurf (unvermeidbarer Verwurf pro Gabe; Verwurf infolge einer begrenzten Behandlungsdauer). 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 3-13: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Inotuzumab ozogamicin	Kinder und Jugendliche ab 1 Jahr mit r/r CD22-positiver B-Vorläufer-ALL	<i>Patientinnen und Patienten mit bevorstehender HSZT</i>		
		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 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	<u>Jahresdurchschnittsverbrauch</u> <u>2 Zyklen</u> 1-Jährige: 1,7-1,8 mg ^{d, i} 17-Jährige: 5,9-6,5 mg ^{d, i} Spanne: 1,7-6,5 mg^e
		ggf. 3 (ggf. max. 1 weiterer Zyklus ^{a, c})	<u>Zyklus 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</u> <u>Max. 1 weiterer Zyklus</u> 1-Jährige: 0,0-0,9 mg ^{d, i} 17-Jährige: 0,0-3,2 mg ^{d, i} Spanne: 0,0-3,2 mg^{d, i}

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe	Behandlungs-tage pro Patient pro Jahr (gegebenen-falls Spanne)	Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
		<i>Patientinnen und Patienten ohne bevorstehende HSZT</i>		
		9 (3 Zyklen ^{a, g})	<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>Jahresdurchschnitts-verbrauch</u> <u>3 Zyklen</u> 1-Jährige: 2,4-2,7 mg ^{d, i} 17-Jährige: 8,6-9,7 mg ^{d, i} Spanne: 2,4-9,7 mg^{d, i}
		ggf. 3-9 (ggf. weitere 1-3 Zyklen ^{a, h})	<u>Zyklus 4-6^{c, h}</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>Jahresdurchschnitts-verbrauch</u> <u>Zyklus 4-6</u> 1-Jährige: 0,0-2,3 mg ^{d, i} 17-Jährige: 0,0-8,1 mg ^{d, i} Spanne: 0,0-8,1 mg^{d, i}
Zweckmäßige Vergleichstherapie ^f	Nicht zutreffend			

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe	Behandlungs-tage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Quelle: Die Berechnungen zu dieser Tabelle sind für die Nachvollziehbarkeit unter (5) hinterlegt. a: Der erste Zyklus dauert 3 Wochen, kann aber auf 4 Wochen verlängert werden, falls der Patient eine CR oder CRi erreicht hat und/oder um eine Erholung von etwaiger Toxizität zu ermöglichen. Die Dauer nachfolgender Zyklen beträgt 4 Wochen (1). b: Der Berechnung des Verbrauchs wird die durchschnittliche KOF für Kinder im Alter von 1 Jahr von 0,5 m² sowie für Kinder im Alter von 17 Jahren von 1,80 m², errechnet nach der Dubois und Dubois Formel, zugrunde gelegt (2-4). 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 (1). d: Aufgrund der verfügbaren 1 mg Einzeldosis-Durchstechflaschen (DFL) und deren bedingter Haltbarkeit nach Rekonstitution (1) wird der Verbrauch anhand der einzelnen DFL basierend auf den einzelnen Zyklen berechnet (siehe Begründungstext dieser Tabelle). e: Für Patientinnen und Patienten mit bevorstehender HSZT wird eine Behandlungsdauer von 2 Zyklen empfohlen. Ein 3. Zyklus kann für Patientinnen und Patienten erwogen werden, die nach 2 Zyklen keine CR oder CRi einschließlich negativer MRD erreicht haben (1). 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. g: Patientinnen und Patienten ohne bevorstehende HSZT, die innerhalb von 3 Zyklen keine CR/CRi erreichen, sollten die Behandlung abbrechen (1). h: Für Patientinnen und Patienten ohne bevorstehende HSZT können weitere Behandlungszyklen, insgesamt bis zu maximal sechs Zyklen, verabreicht werden (1). i: 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 (5), wurden nicht gerundete Zahlen verwendet. Daher kann es aufgrund des Rundens der Zahlen zu Diskrepanzen der Werte innerhalb der Tabelle kommen (5). CD22: <i>Cluster of Differentiation 22</i>; CR: Komplette Remission; CRi: Komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Regeneration; DFL: Durchstechflasche(n); ggf: Gegebenenfalls; HSZT: Hämatopoetische Stammzelltransplantation; KOF: Körperoberfläche; m²: Quadratmeter; Max.: Maximal; mg: Milligramm; MRD: Minimale Resterkrankung; r/r B-Vorläufer-ALL: Rezidierte/refraktäre B-Vorläufer Akute lymphatische Leukämie; SGB: Sozialgesetzbuch; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie gegebenenfalls Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (zum Beispiel IU, Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Das diesem Nutzendossier zugrundeliegende Anwendungsgebiet umfasst Kinder und Jugendliche ab 1 Jahr und älter mit r/r CD22-positiver B-Vorläufer-ALL. 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). Zur Erfassung der Dosierungen in Abhängigkeit der Körperoberfläche werden für die pädiatrischen Patientinnen und Patienten des AWG die durchschnittlichen Körpermaße von 1-Jährigen sowie von 17-Jährigen zugrunde gelegt und daraus eine Dosisspanne ermittelt. Die durchschnittliche Körpergröße von 1-Jährigen beträgt 0,83 m und das durchschnittliche Körpergewicht 11,6 kg (3). Daraus berechnet sich eine KOF von 0,50 m². Basierend auf den Daten des Mikrozensus 2021 beträgt die durchschnittliche Körpergröße 17-Jähriger 1,73 m und das durchschnittliche Körpergewicht 67,3 kg (4). Hieraus ergibt sich eine KOF von 1,80 m².

Für den 1. Zyklus beträgt gemäß Fachinformation die empfohlene Gesamtdosis Inotuzumab ozogamicin für alle Patienten und Patientinnen 1,8 mg/m² KOF pro Zyklus, verabreicht in 3 aufgeteilten Dosierungen an Tag 1 (0,8 mg/m² KOF), Tag 8 (0,5 mg/m² KOF) und Tag 15 (0,5 mg/m² KOF).

Für die darauffolgenden Zyklen beträgt die empfohlene Gesamtdosis Inotuzumab ozogamicin für Patienten und Patientinnen, die eine komplette Remission (CR)/ komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Regeneration (CRi) erreicht haben, 1,5 mg/m² KOF pro Zyklus, verabreicht in 3 aufgeteilten Dosierungen an Tag 1 (0,5 mg/m²), Tag 8 (0,5 mg/m²) und Tag 15 (0,5 mg/m²). Für Patienten und Patientinnen, die bisher keine CR oder CRi erreicht haben, betrug die Gesamtdosis 1,8 mg/m² KOF pro Zyklus, verabreicht in 3 aufgeteilten Dosierungen an Tag 1 (0,8 mg/m²), Tag 8 (0,5 mg/m²) und Tag 15 (0,5 mg/m²).

Wenn Patientinnen und Patienten mit bevorstehender HSZT (*Behandlungssituation 1*) nach 2 Therapiezyklen keine CR oder CRi einschließlich negativer MRD erreicht haben, kann maximal 1 weiterer Therapiezyklus mit 1,5 mg/m² bis 1,8 mg/m² KOF Inotuzumab ozogamicin erwogen werden (1).

Patientinnen und Patienten ohne bevorstehende HSZT (*Behandlungssituation 2*), die aber innerhalb der ersten 3 Therapiezyklen eine CR oder CRi erreichen, können nach Erhalt der ersten 3 Therapiezyklen ggf. weitere Behandlungszyklen, insgesamt bis zu maximal 6 Zyklen, mit einer Dosierung von 1,5 mg/m² KOF Inotuzumab ozogamicin erhalten (1). Für Patientinnen und Patienten, die innerhalb von 3 Behandlungszyklen keine Remission erreichen, wird empfohlen, die Therapie nach Zyklus 3 abzubrechen.

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 3-14 dargestellt. Der Jahresdurchschnittsverbrauch ergibt sich wie folgt:

Patientinnen und Patienten mit bevorstehender HSZT (*Behandlungssituation 1*)

Der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient liegt innerhalb der ersten 2 Zyklen zwischen **1,7 bis 6,5 mg**. Über die 2 Therapiezyklen hinaus beträgt der weitere Jahresdurchschnittsverbrauch von Inotuzumab ozogamicin **0,0 mg** (kein weiterer 3. Therapiezyklus) bis **3,2 mg** (maximal ein weiterer Zyklus, wenn der Patient nach 2 Zyklen keine CR oder CRi einschließlich negativer MRD erreicht hat) (Tabelle 3-14).

Patientinnen und Patienten ohne bevorstehende HSZT (*Behandlungssituation 2*)

Der Jahresdurchschnittsverbrauch von Inotuzumab ozogamicin liegt innerhalb der ersten 3 Zyklen zwischen **2,4 bis 9,7 mg** und bei möglicher Behandlung mit weiteren 1 bis 3 Zyklen bei Erreichen einer CR oder CRi innerhalb der ersten 3 Therapiezyklen zwischen weiteren **0,0 mg** (keine weitere Behandlung) bis **8,1 mg** (Behandlung mit maximal 3 weiteren Zyklen) (Tabelle 3-14).

Aufgrund der begrenzten Haltbarkeit der rekonstituierten Antikörperlösung (4 Stunden bei 2°C bis 8°C (1)) 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.

Für Kinder im Alter von 1 Jahr ergibt sich pro Zyklus (Verbrauch Inotuzumab ozogamicin: 0,8 bis 0,9 mg) daher ein Verbrauch pro Patient von 3 (bei einer Inotuzumab ozogamicin-Dosierung von 1,5 mg/m² KOF, wenn eine CR oder CRi vorliegt sowie bei einer Inotuzumab ozogamicin-Dosierung von 1,8 mg/m² KOF, wenn keine CR oder CRi vorliegt) Einzeldosis-DFL à 1 mg.

Für Kinder im Alter von 17 Jahren ergibt sich pro Zyklus (Verbrauch Inotuzumab ozogamicin: 2,7 bis 3,2 mg) daher ein Verbrauch pro Patient von 3 (bei einer Inotuzumab ozogamicin-Dosierung von 1,5 mg/m² KOF, wenn eine CR oder CRi vorliegt) bis 4 (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 3-14 dargestellt.

Tabelle 3-14: Übersicht Verbrauch DFL Inotuzumab ozogamicin pro Zyklus pro Patient

Zyklus	Verbrauch Inotuzumab ozogamicin			Verbrauch DFL Inotuzumab ozogamicin		
	1-Jährige ^c	17-Jährige ^c	Spanne ^c	1-Jährige	17-Jährige	Spanne
Zyklus 1	0,9 mg	3,2 mg	0,9-3,2 mg	3	4	3-4
Zyklus 2 ^{a,b}	0,8-0,9 mg	2,7-3,2 mg	0,8-3,2 mg	3	3-4	3-4
Zyklus 3 ^{a,b,c}	0,8-0,9 mg	2,7-3,2 mg	0,8-3,2 mg	3	3-4	3-4
Zyklus 4 ^{b,d}	0,8 mg	2,7 mg	0,8-2,7 mg	3	3	3
Zyklus 5 ^{b,d}	0,8 mg	2,7 mg	0,8-2,7 mg	3	3	3
Zyklus 6 ^{b,d}	0,8 mg	2,7 mg	0,8-2,7 mg	3	3	3

Quelle: Die Berechnungen zu dieser Tabelle sind für die Nachvollziehbarkeit unter (5) hinterlegt.

a: Für Patientinnen und Patienten mit bevorstehender HSZT wird eine Behandlungsdauer von 2 Zyklen empfohlen. Ein 3. Zyklus kann für Patientinnen und Patienten erwogen werden, die nach 2 Zyklen keine CR oder CRi einschließlich negativer MRD erreicht haben (1).

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: Patientinnen und Patienten ohne bevorstehende HSZT, die innerhalb von 3 Zyklen keine CR/CRi erreichen, sollten die Behandlung abbrechen (1).

d: Für Patientinnen und Patienten ohne bevorstehende HSZT können weitere Behandlungszyklen, insgesamt bis zu maximal 6 Zyklen, verabreicht werden (1). Diese Patientinnen und Patienten werden nach Erreichen der Remission mit einer Inotuzumab ozogamicin-Dosis von 1,5 mg/m² KOF pro Zyklus weiterbehandelt.

e: Zur übersichtlicheren Darstellung wurden die Mengenangaben in Milligramm des Verbrauchs pro Zyklus von Inotuzumab ozogamicin in der Tabelle gerundet gelistet. Zur Berechnung, des Verbrauchs pro Zyklus, welche der Nutzenbewertung beigelegt ist (5), wurden nicht gerundete Zahlen verwendet. Daher kann es aufgrund des Rundens der Zahlen zu Diskrepanzen der Werte innerhalb der Tabelle kommen (5).

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 3-15 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 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Bei Festbeträgen mit generischem Wettbewerb sind zusätzlich zum Apothekenrabatt nach § 130 SGB V Herstellerrabatte nach § 130a SGB V abzuziehen, die auf Basis der Festbeträge berechnet wurden. 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. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-15: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (zum Beispiel Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben 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	11.701,81	11.700,04 [1,77 ^a]
Zweckmäßige Vergleichstherapie ^b	Nicht zutreffend			

Quelle: (6) (Stand: 01.05.2026)

a: Apothekenrabatt gemäß §130 SGB V.

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 zVT wird nicht bestimmt, da die Bewertung *per definitionem* auf der Zulassungsstudie beruht
§35a Abs. 1 Satz 10 Halbs. 2SGB 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 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Der Apothekenverkaufspreis wurde der Lauer-Taxe (Stand: 01.05.2026) entnommen (6). 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 11.701,81 Euro pro Einzeldosis-DFL à 1 mg (Tabelle 3-15).

Die berücksichtigten Rabatte sind der folgenden Tabelle 3-16 zu entnehmen.

Tabelle 3-16: Angewandte Rabatte bei der Berechnung der GKV-Kosten von Inotuzumab ozogamicin (Besponsa[®])

Inotuzumab ozogamicin (Besponsa[®]) 1 mg DFL	Kosten
Apothekenabgabepreis (AAP) inkl. MwSt.	11.701,81 €
Apothekenabschlag ^a	-1,77 €
AAP abzüglich der gesetzliche vorgeschriebenen Rabatte	<u>11.700,04 €</u>
a: Nach §129 Abs. 2 SGB V, sowie §130 Abs. 1 Satz 2 SGB V. AAP: Apothekenabgabepreis; DFL: Durchstechflasche(n); inkl: Inklusive; mg: Milligramm; MwSt.: Mehrwertsteuer, SGB: Sozialgesetzbuch	

Es resultieren demnach für die GKV Arzneimittelkosten in Höhe von 11.700,04 Euro pro Einzeldosis-DFL à 1 mg Inotuzumab ozogamicin.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Sofern bei der Anwendung der jeweiligen Therapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Kosten bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen entstehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen darzustellen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Gemäß Fachinformation lediglich empfohlene Leistungen sind nicht als notwendige Leistungen anzusehen. Ist eine zweckmäßige Vergleichstherapie definiert, so sind ausschließlich diejenigen Leistungen zu berücksichtigen, die sich zwischen der zu bewertenden Therapie und der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterscheiden.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 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 Fachinformation 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. Fügen Sie für jede Therapie, jede Population beziehungsweise Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie Ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus et cetera	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV- Leistungen pro Patient pro Jahr
Inotuzumab ozogamicin	Kinder und Jugendliche ab 1 Jahr mit r/r CD22- positiver B- Vorläufer-ALL	Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern ^a	Patientinnen und Patienten mit bevorstehender HSZT	
			3 je Zyklus	<u>2 Zyklen^b:</u> 6
				ggf. max. 1 weiterer Zyklus ^a : ggf. 0-3 weitere
			Patientinnen und Patienten ohne bevorstehende HSZT	
			3 je Zyklus	<u>3 Zyklen^d:</u> 9
ggf. weitere 1- 3 Zyklen ^e : ggf. weitere 0-9				
Zweckmäßige Vergleichs- therapie ^c	Nicht zutreffend			
a: Sonstige Kosten b: Für Patientinnen und Patienten mit bevorstehender HSZT wird eine Behandlungsdauer von 2 Zyklen empfohlen. Ein 3. Zyklus kann für Patientinnen und Patienten erwogen werden, die nach zwei Zyklen keine CR oder CRi einschließlich negativer MRD erreicht haben (1). 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 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: Patientinnen und Patienten ohne bevorstehende HSZT, die innerhalb von 3 Zyklen keine CR/CRi erreichen, sollten die Behandlung abbrechen (1). e: Für Patientinnen und Patienten ohne bevorstehende HSZT können weitere Behandlungszyklen, insgesamt bis zu max. 6 Zyklen, verabreicht werden (1). ggf.: Gegebenenfalls, GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HSZT: Hämatopoetische Stammzelltransplantation, MRD: Minimale Resterkrankung, SGB: Sozialgesetzbuch; r/r B-Vorläufer-ALL: Rezidierte/refraktäre B-Vorläufer Akute lymphatische Leukämie; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Tabelle 3-17 stellt die angegebene Anzahl sonstiger GKV-Leistungen durch die Anwendung von Inotuzumab ozogamicin dar und orientiert sich an den Angaben der Fachinformation (1).

Abhängig von der Anzahl der Therapiezyklen variiert die Anzahl der sonstigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr. Tabelle 3-17 zeigt die Anzahl sonstiger GKV-Leistungen in Abhängigkeit von der Anzahl der Behandlungszyklen sowohl für Patientinnen und Patienten mit bevorstehender HSZT als auch für Patientinnen und Patienten ohne bevorstehende HSZT.

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 100,00 Euro abrechnungsfähig (7).

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 Patientinnen und 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 (1). Da ein Dosisregime in der Fachinformation nicht vorgegeben wird und zudem nicht alle Patientinnen und Patienten, die mit Inotuzumab ozogamicin behandelt werden, diese Prämedikation erhalten, wird an dieser Stelle von der Kostenberechnung der Prämedikation abgesehen.

Bei Patientinnen und Patienten mit hoher Tumorlast werden vor Therapiebeginn eine Prämedikation zur Verringerung des Harnsäurespiegels und eine adäquate Hydratation empfohlen (1).

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 3-18 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-17 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS-Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-18: 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}	100,00
Quelle: (7) a: Abrechnung über den „Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitung aus Stoffen“ (§§4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) Anlage 3 b: Sonstige Kosten. GKV: Gesetzliche Krankenversicherung	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-18 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 100,00 Euro abrechnungsfähig (7).

Geben Sie in Tabelle 3-19 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-17 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-18 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population beziehungsweise Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

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
Inotuzumab ozogamicin	Kinder und Jugendliche ab 1 Jahr mit r/r CD22-positiver B-Vorläufer-ALL	Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern ^a	<i>Patientinnen und Patienten mit bevorstehender HSZT</i>
			<u>2 Zyklen^b:</u> 1-Jährige: 600,00 17-Jährige: 600,00 Spanne: 600,00
			<u>ggf. max. 1 weiterer Zyklus^b</u> 1-Jährige: 0,00-300,00 17-Jährige: 0,00-300,00 Spanne: 0,00-300,00
			<i>Patientinnen und Patienten ohne bevorstehende HSZT</i>
			<u>3 Zyklen^d:</u> 1-Jährige: 900,00 17-Jährige: 900,00 Spanne: 900,00
			<u>Ggf. weitere 1-3 Zyklen^e:</u> 1-Jährige: 0,00-900,00 17-Jährige: 0,00-900,00 Spanne: 0,00-900,00
Zweckmäßige Vergleichstherapie ^c	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
Quelle: Die Berechnungen zu dieser Tabelle sind für die Nachvollziehbarkeit unter (5) hinterlegt. a: Die Kosten an zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen werden hier entsprechend der Zyklenangabe der Fachinformation (1) und/oder der durch die Zielpopulation entstandenen Spanne mit Minimal- und Maximalwert angegeben. b: Für Patientinnen und Patienten mit bevorstehender HSZT wird eine Behandlungsdauer von 2 Zyklen empfohlen. Ein 3. Zyklus kann für Patientinnen und Patienten erwogen werden, die nach 2 Zyklen keine CR oder CRi einschließlich negativer MRD erreicht haben (1). 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 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: Patientinnen und Patienten ohne bevorstehende HSZT, die innerhalb von 3 Zyklen keine CR/CRi erreichen, sollten die Behandlung abbrechen (1). e: Für Patientinnen und Patienten ohne bevorstehende HSZT können weitere Behandlungszyklen, insgesamt bis zu max. 6 Zyklen, verabreicht werden (1). CD22: <i>Cluster of Differentiation</i> 22; CR: Komplette Remission; CRi: Komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Regeneration; DFL: Durchstechflasche(n); GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HSZT: Hämatopoetische Stammzelltransplantation; ggf: Gegebenenfalls, Max.: Maximal; MRD: Minimale Resterkrankung; r/r B-Vorläufer-ALL: Rezidierte/refraktäre B-Vorläufer Akute lymphatische Leukämie; SGB: Sozialgesetzbuch; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-20 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. Weisen Sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit, variierende Behandlungsdauern sowie variierende Verbräuche pro Gabe sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-20: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten- gruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in Euro	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro ^a
Inotuzumab ozogamicin	Kinder und Jugendliche ab 1 Jahr mit r/r CD22-positiver B-Vorläufer-ALL	<i>Patientinnen und Patienten mit bevorstehender HSZT</i>			
		<u>2 Zyklen^b</u> : 1-Jährige: 70.200,24 17-Jährige: 81.900,28-93.600,32 Spanne: 70.200,24-93.600,32	-	<u>2 Zyklen^b</u> : 1-Jährige: 600,00 17-Jährige: 600,00 Spanne: 600,00	<u>2 Zyklen^b</u> : 1-Jährige: 70.800,24 17-Jährige: 82.500,28-94.200,32 Spanne: 70.800,24-94.200,32
		<u>Ggf. max 1 weiterer Zyklus^b</u> : 1-Jährige: 0,00-35.100,12 17-Jährige: 0,00-46.800,16 Spanne: 0,00-46.800,16	-	<u>Ggf. max 1 weiterer Zyklus^b</u> : 1-Jährige: 0,00-300,00 17-Jährige: 0,00-300,00 Spanne: 0,00-300,00	<u>Ggf. max 1 weiterer Zyklus^b</u> : 1-Jährige: 0,00-35.400,12 17-Jährige: 0,00-47.100,16 Spanne: 0,00-47.100,16
		<i>Patientinnen und Patienten ohne bevorstehende HSZT</i>			
		<u>3 Zyklen^d</u> : 1-Jährige: 105.300,36	-	<u>3 Zyklen^d</u> : 1-Jährige: 900,00	<u>3 Zyklen^d</u> : 1-Jährige: 106.200,36

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten- gruppe	Arzneimittel- kosten pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für zusätzlich notwendige GKV- Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für sonstige GKV- Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in Euro	Jahrestherapie- kosten pro Patient in Euro ^a
		17-Jährige: 117.000,40- 140.400,48 Spanne: 105.300,36- 140.400,48		17-Jährige: 900,00 Spanne: 900,00	17-Jährige: 117.900,40- 141.300,48 Spanne: 106.200,36- 141.300,48
		<u>Ggf. weitere 1- 3 Zyklen^c:</u> 1-Jährige: 0,00- 105.300,36 17-Jährige: 0,00- 105.300,36 Spanne: 0,00- 105.300,36	-	<u>Ggf. weitere 1-3 Zyklen^c:</u> 1-Jährige: 0,00-900,00 17-Jährige: 0,00-900,00 Spanne: 0,00- 900,00	<u>Ggf. weitere 1-3 Zyklen^c:</u> 1-Jährige: 0,00- 106.200,36 17-Jährige: 0,00- 106.200,36 Spanne: 0,00- 106.200,36
Zweckmäßige Vergleichs- therapie ^c	Nicht zutreffend				

Quelle: Die Berechnungen zu dieser Tabelle sind für die Nachvollziehbarkeit unter (5) hinterlegt.

a: Die Kosten werden entsprechend der Zyklenangabe der Fachinformation angegeben (1).

b: Für Patientinnen und Patienten mit bevorstehender HSZT wird eine Behandlungsdauer von zwei Zyklen empfohlen. Ein dritter Zyklus kann für Patientinnen und Patienten erwogen werden, die nach zwei Zyklen keine CR oder CRi einschließlich negativer MRD erreicht haben (1).

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 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.

d: Patientinnen und Patienten ohne bevorstehende HSZT, die innerhalb von drei Zyklen keine CR/CRi erreichen, sollten die Behandlung abbrechen (1).

e: Für Patientinnen und Patienten ohne bevorstehende HSZT können weitere Behandlungszyklen, insgesamt bis zu max. sechs Zyklen, verabreicht werden (1).

CD22: Cluster of Differentiation 22; CR: Komplette Remission; CRi: Komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Regeneration; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung;
HSZT: Hämatopoetische Stammzelltransplantation; ggf: Gegebenenfalls; Max.: Maximal; MRD: Minimale Resterkrankung; r/r B-Vorläufer-ALL: Rezidierte/refraktäre B-Vorläufer Akute lymphatische Leukämie; SGB: Sozialgesetzbuch

Zur Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient wurde der Preis von Inotuzumab ozogamicin abzüglich aller gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (Tabelle 3-16) mit dem errechneten Verbrauch in DFL pro Zyklus (Tabelle 3-14) multipliziert.

Anhand der in der Fachinformation von Inotuzumab ozogamicin empfohlenen Zyklenzahl für die Patientinnen und Patienten mit bzw. ohne bevorstehende HSZT werden zum einen die Kosten für Kinder im Alter von 1 Jahr, sowie für 17-Jährige und zum anderen die sich daraus ergebende Gesamtspanne für die Altersklasse des AWG dargestellt. Tabelle 3-20 zeigt neben den Arzneimittelkosten, die Kosten für sonstige GKV-Leistungen, sowie die sich daraus ergebenden Jahrestherapiekosten pro Patient.

Patientinnen und Patienten mit bevorstehender HSZT (*Behandlungssituation 1*)

Für den Anteil an pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit bevorstehender HSZT, die mit 2 Zyklen Inotuzumab ozogamicin behandelt werden liegt der Verbrauch bei 6 bis 8 DFL pro Jahr. Daraus ergeben sich für die Altersspanne der 1-17 Jährigen Jahrestherapiekosten in Höhe von **70.800,24 bis 94.200,32 Euro** pro Patient. Bei optionaler Verabreichung eines weiteren Zyklus Inotuzumab ozogamicin können weitere 3 bis 4 DFL verabreicht werden und dies erhöht die Jahrestherapiekosten um **35.400,12 bis 47.100,16 Euro** pro Patient.

Patientinnen und Patienten ohne bevorstehender HSZT (*Behandlungssituation 2*)

Für den Anteil an pädiatrischen Patientinnen und Patienten ohne bevorstehender HSZT, die mit 3 Zyklen Inotuzumab ozogamicin behandelt werden liegt der Verbrauch bei 9 bis 12 DFL pro Jahr. Daraus ergeben sich für die Altersspanne der 1-17 Jährigen Jahrestherapiekosten in Höhe von **106.200,36 bis 141.300,48 Euro** pro Patient. Für Patientinnen und Patienten in *dieser Behandlungssituation 2*, die spätestens nach Zyklus 3 eine Remission erreichen und die gemäß Fachinformation weitere 1 bis 3 Zyklen nach Erhalt der ersten 3 Zyklen Inotuzumab ozogamicin erhalten können, können weitere 3 bis 9 DFL verabreicht werden. Dementsprechend belaufen sich die zusätzlichen optionalen Jahrestherapiekosten für die weiteren 3 Zyklen auf **35.400,12 bis 106.200,36 Euro**.

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland, 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. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Versorgungssituation (ggf. unter Bezug alternativer Therapien)

Die ALL ist die häufigste Krebserkrankung im Kindesalter. Die Symptome der ALL beeinträchtigen die Lebensqualität der betroffenen Kinder erheblich. Ohne Behandlung führt die Erkrankung aufgrund ihres aggressiven Verlaufs in wenigen Wochen oder Monaten zum Tod. Bei r/r ALL verschärft sich die Symptomatik, und die Prognose ist im Vergleich zur Erstdiagnose deutlich schlechter. Dies betrifft insbesondere Patienten mit Hochrisikogenotypen oder einer frühen Chemotherapieresistenz. Die Heilungsrate einer ALL liegt bei über 90 %, während sie bei r/r ALL auf unter 30–40 % absinkt (8). Das mediane Gesamtüberleben nach Rezidivtherapie beträgt nur 8,4 Monate, wobei die 3-Jahres-Überlebensrate nach HSZT bei 24 % liegt (9, 10). Demzufolge ist das Hauptziel der Therapie der r/r ALL das schnelle und effektive Erreichen einer kompletten Remission, um die Durchführung einer potenziell kurativen alloHSZT zu ermöglichen.

Weitere Therapieziele umfassen die Verlängerung der Überlebensdauer, eine Reduktion der Symptomlast sowie die Minimierung der Therapienebenwirkungen. Die Therapie der r/r ALL beinhaltet die Behandlung mit intensiver Chemotherapie, Immuntherapien und der HSZT. Die Chemotherapie führt häufig zu schwerwiegenden Nebenwirkungen wie Myelotoxizität, Kardiotoxizität und langfristigen Spätfolgen (11, 12). Therapeutika, wie Blinatumomab (CD19-gerichteter bispezifischer Antikörper) und CAR-T-Zelltherapien (z. B. Tisagenlecleucel) haben die Behandlungsoptionen erweitert. Beide Therapien zeigen hohe Ansprechraten, jedoch weisen sie durch schwerwiegende Nebenwirkungen wie das CRS sowie neurologische Toxizitäten Limitationen auf (13-15). Darüber hinaus besteht die Gefahr eines Antigenverlusts (CD19-negativ) durch Immunevasion der Tumorzellen, was die Wirksamkeit erheblich einschränkt (16-18).

Therapien wie Inotuzumab ozogamicin spielen eine besondere Rolle, da sie über die CD22-gerichtete Antikörperinteraktion eine zellspezifische Wirkung entfalten können. Dies ermöglicht eine individualisierte, zielgerichtete Behandlung mit reduzierten systemischen Nebenwirkungen, da sich der zytotoxische Effekt auf die malignen Zielzellen beschränkt. Dementsprechend bietet das Antikörper-Wirkstoff-Konjugat Inotuzumab ozogamicin mehrere Vorteile, die seinen Stellenwert in der Therapie der r/r ALL unterstreichen:

- Zielgerichtete Therapie: Inotuzumab ozogamicin wirkt spezifisch auf CD22-exprimierende Leukämiezellen, die bei über 90 % der ALL-Patienten vorkommen, und belastet dabei gesunde Zellen wenig (19-21).
- Option bei CD19-negativer Erkrankung: Die Behandlung mit Inotuzumab ozogamicin stellt eine wirksame Alternative dar, wenn Patienten nach CD19-gerichteten Therapien (z. B. Blinatumomab, CAR-T-Zelltherapie) ein Rezidiv erleiden (18, 22).
- Günstiges Sicherheitsprofil: Im Vergleich zu anderen Therapien weist Inotuzumab ozogamicin ein günstigeres Sicherheitsprofil auf (23).
- Brückentherapie zur HSZT: Durch seine hohe Remissionsrate kann es Patientinnen und Patienten in einen transplantationsfähigen Zustand versetzen und somit den kurativen Ansatz der HSZT ermöglichen (24).

Inotuzumab ozogamicin adressiert somit einen dringenden therapeutischen Bedarf in der Behandlung der pädiatrischen r/r ALL. Insbesondere bei Patientinnen und Patienten mit CD19-negativen Klonen oder nach Versagen etablierter Immuntherapien stellt es eine wertvolle Ergänzung der verfügbaren Therapieoptionen dar.

Der Versorgungsanteil von Inotuzumab ozogamicin ist sehr gering, der GKV-Anteil in der Zielpopulation umfasst 75-79 Patientinnen und Patienten (Abschnitt 3.2.4). Es ist zu beachten, dass nicht alle Patientinnen und Patienten, die grundsätzlich für eine Therapie mit Inotuzumab ozogamicin geeignet wären, tatsächlich damit behandelt werden. Gründe hierfür können unter anderem Patientenpräferenzen, die Präferenzen des behandelnden Arztes, bestehende Kontraindikationen oder Therapieabbrüche sein.

Patientengruppen mit Kontraindikation

Gemäß der aktuellen Fachinformation von Inotuzumab ozogamicin liegen im Anwendungsgebiet folgende Kontraindikationen vor (1):

- 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 Patientinnen und Patienten mit diesen Kontraindikationen vorhanden. Patientinnen und Patienten, welche die aufgeführten Kontraindikationen aufweisen, sind *per se* nicht für eine Therapie mit Inotuzumab ozogamicin geeignet.

Versorgungsbereich/Differenzierung nach ambulantem und stationärem Bereich

Inotuzumab ozogamicin wird mittels einer Kurzinfusion von 60 min appliziert (1). Basierend auf den in der Fachinformation aufgeführten Informationen ist davon auszugehen, dass die Behandlung mit Inotuzumab ozogamicin, in Abhängigkeit vom Gesundheitszustand der Patientinnen und Patienten, überwiegend ambulant erfolgt.

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.

Es ist anzunehmen, dass die Jahrestherapiekosten für die GKV im zu bewertenden Anwendungsgebiet insgesamt geringer ausfallen werden als in Abschnitt 3.3.5 angegeben. Es liegen keine Daten zum konkreten Versorgungsanteil von Inotuzumab ozogamicin vor.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen beziehungsweise Quellen, die über die Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und gegebenenfalls zu diskutieren. Neben Fachinformationen sind vorrangig evidenzbasierte Leitlinien beziehungsweise diesen zugrunde liegende Studien geeignete Quellen. 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 beziehungsweise Publikationen berücksichtigt beziehungsweise aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Recherche 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 Recherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Recherche, 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.

Abschnitt 3.3.1:

Für die Bestimmung der Behandlungsdauer wurden die Angaben aus der Fachinformation von Besponsa® (Stand: Mai 2026) herangezogen (1).

Abschnitt 3.3.2:

Die Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel wurden aus der Fachinformation von Besponsa® (Stand: Mai 2026) entnommen (1).

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 (Stand: 01.05.2026) (6).

Abschnitt 3.3.4:

Die Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen wurden aus der Fachinformation von Besponsa® (Stand: Mai 2026) sowie den Angaben des GKV Spitzenverbands zur Anlage 3 der Hilfstaxe entnommen (1, 7).

Abschnitt 3.3.5:

Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurden die Angaben aus der Fachinformation von Besponsa® (Stand: Mai 2026) sowie die Angaben zu Kosten gemäß Lauer-Taxe zugrunde gelegt (1, 6).

Abschnitt 3.3.6:

Die Angaben zu Versorgungsanteilen basierten auf der Fachinformation von Besponsa® (Stand: Mai 2026) (1).

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 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.

1. Pfizer Europe MA EEIG. Besponsa® 1 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Mai 2026. 2026.
2. Du Bois D., Du Bois E.F. 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 Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V): Blinatumomab (neues Anwendungsgebiet: Akute lymphatische B-Zell-Leukämie, Hochrisiko-Erstrezidiv, Ph-, CD19+, ≥ 1 und < 18 Jahre). 2022.
4. Deutsches Statistisches Bundesamt (Destatis). Mikrozensus 2021 - Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung.: 2021 [abgerufen am: 04.05.2026]. Verfügbar unter: https://www.gbe-bund.de/gbe/isgbe.archiv?p_indnr=223&p_archiv_id=9966756&p_sprache=D&p_action=A.
5. Pfizer Pharma GmbH. Herleitung und Berechnung der Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel - Inotuzumab ozogamicin. 2026.
6. CGM Lauer. Lauer-Taxe Online 4.0. 2026 [abgerufen am: 04.05.2026]. Verfügbar unter: https://www.cgm.com/deu_de/loesungen/apotheke.html.
7. GKV Spitzenverband. Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen. Stand März 2025. 2025.
8. 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):1524-1533.
9. 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(10):2032-2041.
10. Yiallourous M. Akute lymphoblastische Leukämie (ALL) - Ausführliche Patienteninformation. Kinderkrebsinfo. Informationsportal zu Krebserkrankungen bei Kindern und Jugendlichen. 2025.
11. Schmiegelow K, Muller K, Mogensen SS, Mogensen PR, Wolthers BO, Stoltze UK, et al. Non-infectious chemotherapy-associated acute toxicities during childhood acute lymphoblastic leukemia therapy. F1000Res. 2017;6:444.
12. Lipshultz SE, Colan SD, Gelber RD, Perez-Atayde AR, Sallan SE, Sanders SP. Late cardiac effects of doxorubicin therapy for acute lymphoblastic leukemia in childhood. New England Journal of Medicine. 1991;324(12):808-815.
13. 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.

14. von Stackelberg A, Locatelli F, Zugmaier G, Handgretinger R, Trippett TM, Rizzari C, et al. Phase I/Phase II Study of Blinatumomab in Pediatric Patients With Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Clin Oncol*. 2016;34(36):4381-4389.
15. Shimabukuro-Vornhagen A, Gödel P, Subklewe M, Stemmler HJ, Schlößer HA, Schlaak M, et al. Cytokine release syndrome. *Journal for immunotherapy of cancer*. 2018;6:1-14.
16. Myers RM, Taraseviciute A, Steinberg SM, Lambie AJ, Sheppard J, Yates B, et al. Blinatumomab Nonresponse and High-Disease Burden Are Associated With Inferior Outcomes After CD19-CAR for B-ALL. *Journal of Clinical Oncology*. 2022;40(9):932-944.
17. Aparicio-Perez C, Carmona M, Benabdellah K, Herrera C. Failure of ALL recognition by CAR T cells: a review of CD 19-negative relapses after anti-CD 19 CAR-T treatment in B-ALL. *Front Immunol*. 2023;14:1165870.
18. Mejstříková E, Hrusak O, Borowitz MJ, Whitlock JA, Brethon B, Trippett TM, et al. CD19-negative relapse of pediatric B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia following blinatumomab treatment. *Blood Cancer Journal*. 2017;7(12):659.
19. 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.
20. 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.
21. Shor B, Gerber H-P, Sapra P. Preclinical and clinical development of inotuzumab-ozogamicin in hematological malignancies. *Molecular immunology*. 2015;67(2):107-116.
22. Dourthe M-E, Rabian F, Yakouben K, Chevillon F, Cabannes-Hamy A, Méchinaud F, et al. Determinants of CD19-positive vs CD19-negative relapse after tisagenlecleucel for B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*. 2021;35(12):3383-3393.
23. Stelljes M, Su Y, Fahrbach K, Vandendries E, Page V, Onyekwere U, et al. Indirect Treatment Comparison (ITC) of Inotuzumab Ozogamicin (InO) and Blinatumomab (Blina) for Relapsed or Refractory (RR) Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL). *Blood*. 2017;130(Supplement 1):2558-2558.
24. Jiang E, Lv M, Zhai W. Outcomes of Hematopoietic Stem Cell Transplantation after Inotuzumab Ozogamicin Treatment for B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia without VOD/SOS. *Blood*. 2024;144:5855.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation 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 (1).

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) (1).

Infrastruktur, Notfallmaßnahmen

Eine vollständige Ausrüstung zur Wiederbelebung muss unmittelbar verfügbar sein (1).

Behandlungsdauer

Besponsa® sollte in 3 bis 4-Wochen-Zyklen verabreicht werden.

Für Patienten mit bevorstehender HSCT wird eine Behandlungsdauer von 2 Zyklen empfohlen. Ein dritter Zyklus kann für Patienten erwogen werden, die nach 2 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 HSCT können weitere Behandlungszyklen, insgesamt bis zu maximal 6 Zyklen verabreicht werden. Alle Patienten, die innerhalb von 3 Zyklen keine CR/CRi erreichen, sollten die Behandlung abbrechen (1).

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 1 Stunde nach Beendigung der Infusion auf Symptome infusionsbedingter Reaktionen (siehe Fachinformation Abschnitt 4.4) überwacht werden (1).

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 3 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 3 Wochen, kann aber auf 4 Wochen verlängert werden, falls der Patient eine CR oder CRi erreicht hat und/ oder um eine Erholung von etwaiger Toxizität zu ermöglichen (1).

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 3 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 3 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 4 Wochen (1).

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 der Tabelle 3-21 und der Tabelle 3-22 (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 (1).

Tabelle 3-21: Dosisanpassungen bei Hämatotoxizität zu Beginn eines jeden Behandlungszyklus (Tag 1)

Hämatotoxizität	Toxizität und Dosisanpassung(en)
Werte vor der Behandlung mit Besponsa®:	
$ANC \geq 1 \times 10^9/l$	Bei ANC-Verringerung den nächsten Behandlungszyklus unterbrechen, bis sich der ANC 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 .
$ANC < 1 \times 10^9/l$ und/ oder Thrombozytenzahl $< 50 \times 10^9/l^a$	Bei Abnahme des ANC und/oder der Thrombozytenzahl den nächsten Behandlungszyklus unterbrechen, bis mindestens eine der folgenden Veränderungen eintritt: - ANC und Thrombozytenzahl erholen sich mindestens bis zu den Ausgangswerten des vorausgehenden Zyklus oder - ANC 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 ANC und Thrombozytenzahl zur zugrunde liegenden Erkrankung (also nicht als Besponsa®-bedingte Toxizitäten eingestuft).
Quelle: (1) a: Die für die Dosisberechnung verwendete Thrombozytenzahl muss unabhängig von Transfusionen sein. ANC: Absolute Neutrophilenzahl; l: Liter	

Tabelle 3-22: Dosisanpassungen bei nicht-hämatologischer Toxizität zu einem beliebigen Zeitpunkt während der Behandlung

Nicht-hämatologische Toxizität	Dosisanpassung(en)
VOD/SOS oder andere schwere Lebertoxizität	Behandlung dauerhaft beenden (siehe Fachinformation Abschnitt 4.4).
Gesamtbilirubin $> 1,5 \times ULN$ und AST/ALT $> 2,5 \times ULN$	Therapieunterbrechung bis zur Erholung von Gesamtbilirubin auf $\leq 1,5 \times ULN$ und AST/ALT auf $\leq 2,5 \times ULN$, sofern diese Werte nicht auf Morbus Meulengracht oder Hämolyse zurückzuführen sind. Geht der Gesamtbilirubin-Wert 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 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.

Nicht-hämatologische Toxizität	Dosisanpassung(en)
Quelle: (1) 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: Obere Grenze des Normalwerts; VOD/SOS: Venöse okklusive Leberkrankheit/Sinusoidales Obstruktionssyndrom	

Tabelle 3-23 (in der Fachinformation Tabelle 4) zeigt die Leitlinien zur Dosisanpassung in Abhängigkeit von der Dauer der Therapieunterbrechungen aufgrund einer Toxizität.

Tabelle 3-23: 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: (1)	

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Es ist keine altersabhängige Anpassung der Initialdosis erforderlich (siehe Fachinformation Abschnitt 5.2) (1).

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit einer Leberfunktionsstörung mit einem Gesamtbilirubinwert $\leq 1,5 \times$ oberer Grenzwert (*Upper Limit of Normal*, 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) (1).

Nierenfunktionsstörung

Für Patienten mit leichter, mittelschwerer oder schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance [CL_{cr}] entsprechend 60-89 ml/min, 30-59 ml/min bzw. 15-29 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 (1).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Besponsa[®] bei pädiatrischen Patienten im Alter von < 1 Jahr sind nicht erwiesen.

Art der Anwendung

Besponsa[®] ist für die intravenöse Anwendung vorgesehen. Die Infusion muss über einen Zeitraum von 1 Stunde verabreicht werden. Zur Minimierung des Risikos einer QT-Verlängerung ist bei pädiatrischen Patienten mit einem Körpergewicht von < 35 kg die Infusionsdauer auf 1,5 Stunden zu verlängern.

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 Abschnitt 6.6 (1).

Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.
- Patienten mit vorhergehender bestätigter schwerer oder bestehender venookklusiver Lebererkrankung/ sinusoidalem Obstruktionssyndrom (VOD/SOS).
- Patienten mit schwerer bestehender Lebererkrankung (z. B. Leberzirrhose, nodulär regenerative Hyperplasie der Leber, aktive Hepatitis) (1).

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung***Rückverfolgbarkeit***

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden (1).

Lebertoxizität, einschließlich VOD/SOS

Lebertoxizität, einschließlich schwere, lebensbedrohende und in manchen Fällen tödliche hepatische VOD/SOS wurde bei Patienten mit rezidivierter 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 HSCT.

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

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

Die Konditionierungstherapie vor einer HSCT mit 2 Alkylanzien sollte vermieden werden. Bei Patienten, bei denen eine Konditionierungstherapie vor einer HSCT 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 HSCT sollte eine HSCT nach Besponsa®-Behandlung nur nach sorgfältiger Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses durchgeführt werden. Falls bei solchen Patienten eine HSCT 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 HSCT in Verbindung zu stehen scheinen, sind eine vorhergehende HSCT, 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 HSCT 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 4 Monaten eine HSCT.

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).

Aufgrund des Risikos für eine VOD/ SOS werden bei Patienten mit geplanter HSCT 2 Behandlungszyklen mit Inotuzumab ozogamicin empfohlen. Ein dritter Zyklus kann für Patienten erwogen werden, die nach 2 Zyklen keine CR oder CRi einschließlich negativer MRD erreicht haben (siehe Fachinformation Abschnitt 4.2).

Alle Patienten, insbesondere Patienten nach HSCT, 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 allein 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 HSCT erhalten, sollten die Leberwerte im ersten Monat nach der HSCT 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 (1).

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 Blutbild gemacht werden und die Patienten während der Behandlung und nach der HSCT auf Zeichen und Symptome einer Infektion beobachtet werden (siehe Fachinformation Abschnitt 5.1). Blutung/Hämorrhagie und anderer Auswirkungen einer Myelosuppression sollten 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) (1).

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 1 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) (1).

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 (1).

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. EKG und Elektrolytspiegel sollten vor Behandlungsbeginn durchgeführt bzw. gemessen und während der Behandlung regelmäßig kontrolliert werden (siehe Fachinformation Abschnitte 4.8 und 5.2) (1).

Erhöhte Amylase- und Lipase-Werte

Bei erwachsenen und pädiatrischen 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 (1).

Immunisierungen

Die Sicherheit einer Immunisierung mit Lebendimpfstoffen während oder vor einer Besponsa®-Behandlung wurde nicht untersucht. Eine Impfung mit Lebendimpfstoffen wird für mindestens 2 Wochen vor dem Beginn einer Besponsa®-Behandlung, während der Behandlung sowie bis zur Normalisierung der B-Lymphozytenzahl nach dem letzten Behandlungszyklus nicht empfohlen (1).

Sonstige Bestandteile***Natriumgehalt***

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro 1 ng Inotuzumab ozogamicin, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Dieses Arzneimittel kann mit natriumhaltigen Lösungen für die Anwendung weiter zubereitet werden (siehe Fachinformation Abschnitte 4.2 und 6.6). Dies sollte in Bezug auf die Gesamtmenge Natrium aus allen Quellen, die dem Patienten verabreicht werden, berücksichtigt werden.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

Basierend auf *In-vitro*-Daten ist es unwahrscheinlich, dass die gleichzeitige Anwendung von Inotuzumab ozogamicin mit Cytochrom 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) (1).

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 8 Monate nach der abschließenden Dosis ein wirksames Verhütungsmittel benutzen. Männer mit Frauen im gebärfähigen Alter sollten während der Behandlung mit Besponsa® und für mindestens 5 Monate nach der abschließenden Dosis ein wirksames Verhütungsmittel benutzen (1).

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 (1).

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 2 Monate nach Verabreichung der letzten Dosis nicht stillen (siehe Fachinformation Abschnitt 5.3) (1).

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 zur Bewahrung der Fortpflanzungsfähigkeit beraten lassen (1).

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 (1).

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 EPAR des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Sofern Angaben zu den Bedingungen für das Inverkehrbringen 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.

Annex IIb ist nicht zutreffend.

Annex IIc lautet folgendermaßen:

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

Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs 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 (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.

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

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende 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.

Sofern Angaben zu den Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz 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.

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 EPAR veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Sofern Informationen zum Risk-Management-Plan 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.

Folgende Maßnahmen zur Risikominimierung (*Proposed Risk Minimization Activities*) werden in der zum Zeitpunkt der Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Opinion genehmigten Version der Zusammenfassung des EU-Risk Management Plan (RMP) (Version 5.0) beschrieben und werden im *European Public Assessment Report* (EPAR) veröffentlicht:

Tabelle 3-24: *Risk-Management-Plan*

Sicherheitsaspekt	Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (Routine und zusätzlich)	Umsetzung der Maßnahmen zur Risikominimierung
Wichtige identifizierte Risiken		
CTCAE Grad ≥ 3 und/oder schwerwiegende Hepatotoxizität inklusive aller VOD/SOS-Fälle	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). 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). Zusätzliche Aktivitäten keine	Routine Pharmakovigilanz, um weitere Informationen hinsichtlich der Schwere, der Häufigkeit und hinsichtlich weiterer Charakteristika von UE CTCAE Grad ≥ 3 und/oder schwerwiegender Hepatotoxizität inklusive aller VOD/SOS-Fälle zu erfassen.

Sicherheitsaspekt	Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (Routine und zusätzlich)	Umsetzung der Maßnahmen zur Risikominimierung
Myelosuppression/Zytopenien	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). Siehe Gebrauchsinformation Abschnitt 2 (Was sollten Sie vor der Anwendung von Besponsa® beachten?) und Abschnitt 4 (Welche Nebenwirkungen sind möglich). Zusätzliche Aktivitäten keine	Routine Pharmakovigilanz, um weitere Informationen hinsichtlich der Schwere, der Häufigkeit und hinsichtlich weiterer Charakteristika des UE <i>Myelosuppression/Zytopenien</i> zu erfassen.
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.

Sicherheitsaspekt	Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (Routine und zusätzlich)	Umsetzung der Maßnahmen zur Risikominimierung
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.
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.

Sicherheitsaspekt	Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (Routine und zusätzlich)	Umsetzung der Maßnahmen zur Risikominimierung
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> ; VOD/SOS: Venöse okklusive Leberkrankheit/Sinusoidales Obstruktionssyndrom, 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 gegebenenfalls notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Sofern Informationen zu weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung 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.

Es bestehen keine weiteren über die Informationen der Fachinformation und des EU-RMP hinausgehenden Anforderungen an eine qualitätsgesicherte 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.

Sofern Informationen zum Vorgehen der Informationsbeschaffung für die Abschnitte 3.4.2 bis 3.4.5 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.

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 bilden entsprechend die Grundlage für diesen Abschnitt.

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel 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 (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

Sollten zu den Nachweisen aus dem EU-Dossier für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V in den Abschnitten 3.4.2 bis 3.4.5 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. Pfizer Europe MA EEIG. Besponsa® (Inotuzumab ozogamicin) EPAR Produktinformation - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. 2026.
3. Pfizer Europe MA EEIG. Besponsa® (Inotuzumab ozogamicin) Risk Management Plan (Version 5.0). Stand: April 2026. 2026.

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-25 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die gegebenenfalls nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies gegebenenfalls nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-25 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-25: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nummer	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann/sollte/soll/muss/ist et cetera) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
1	Überwachung medikamentöser Therapiemaßnahmen	„Besponsa® soll unter der Aufsicht eines in der Anwendung von Krebstherapeutika erfahrenen Arztes verabreicht werden. Eine vollständige Ausrüstung zur Wiederbelebung muss unmittelbar verfügbar sein.“ (Fachinformation Seite 1, Abschnitt 4.2)	Ja
2	Immunphänotypisierung	„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).“ (Fachinformation Seite 1, Abschnitt 4.2)	Ja

Num- mer	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann/sollte/soll/muss/ist et cetera) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
3	Leberuntersuchung	„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).“ (Fachinformation Seite 4, Abschnitt 4.4.)	Nein
4	Leberwerte	„Alle Patienten, insbesondere Patienten nach HSCT, 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 HSCT erhalten, sollten die Leberwerte im ersten Monat nach der HSCT engmaschig und anschließend (gemäß medizinischem Standard) weniger häufig überwacht werden.“ (Fachinformation Seite 4, Abschnitt 4.4)	Ja
5	Blutbild	„Vor jeder Besponsa®-Dosis sollte ein Blutbild gemacht werden und die Patienten während der Behandlung und nach der HSCT auf Zeichen und Symptome einer Infektion beobachtet werden (siehe Fachinformation Abschnitt 5.1).“ (Fachinformation Seite 5, Abschnitt 4.4)	Ja
6	Tumorlysesyndrom	„Die Patienten sollten auf Zeichen und Symptome von TLS kontrolliert werden und nach entsprechendem medizinischen Standard behandelt werden.“ (Fachinformation Seite 5, Abschnitt 4.4)	Ja

Num- mer	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann/sollte/soll/muss/ist et cetera) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
7	Überwachung des QT- Intervalls	„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. EKG und Elektrolytspiegel sollten vor Behandlungsbeginn durchgeführt bzw. gemessen und während der Behandlung regelmäßig kontrolliert werden (siehe Fachinformation Abschnitte 4.8 und 5.2).“ (Fachinformation Seite 5, Abschnitt 4.4) „Bei kombinierter Gabe dieser Arzneimittel sollte das QT-Intervall überwacht werden (siehe Abschnitte 4.4, 4.8 und 5.2).“ (Fachinformation Seite 6, Abschnitt 4.5)	Nein
8	Bauchspeicheldrüsenwerte	„Patienten sollten auf erhöhte Amylase- und Lipase-Werte überwacht werden. Mögliche Leber- und Gallenerkrankungen sollten untersucht werden und nach entsprechendem medizinischen Standard behandelt werden.“ (Fachinformation Seite 5, Abschnitt 4.4)	Ja
Quelle: (1) ALL: Akute Lymphatische Leukämie; ALT: Alanin-Aminotransferase, AST: Aspartat-Aminotransferase ; CD: <i>Cluster of Differentiation</i>; HSCT: Hämatopoetische Stammzelltransplantation (<i>Haematopoietic Stem Cell Transplant</i>); TLS: Tumorlyse Syndrom; VOD/SOS: Venöse okklusive Leberkrankheit/Sinusoidales Obstruktionssyndrom; z. B: zum Beispiel			

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Aktueller Stand der Fachinformation: Mai 2026 (1).

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-25, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-25 bei.

Nicht zutreffend.

Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.

Stand der EBM-Version: 2. Quartal 2026 (2).

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren Sie abgrenzbare Patientenpopulationen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die gegebenenfalls notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (zum Beispiel Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. Pfizer Europe MA EEIG. Besponsa® 1 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Mai 2026. 2026.
2. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). Stand: 2. Quartal 2026. 2026.

3.6 Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben

Für ab 1. Januar 2025 in Verkehr gebrachte Arzneimittel ist die Anzahl der Prüfungsteilnehmer an klinischen Prüfungen zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, und die Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer anzugeben.

Die Angaben dienen der Feststellung, ob die klinischen Prüfungen des zu bewertenden Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet zu einem relevanten Anteil im Geltungsbereich des SGB V durchgeführt wurden. Das ist der Fall, wenn der Anteil der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen des zu bewertenden Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, an der Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer mindestens fünf Prozent beträgt.

Es sind alle vom pharmazeutischen Unternehmer durchgeführten oder in Auftrag gegebenen Studien aufzuführen, welche nach § 35a Absatz 1 Satz 3 SGB V in Verbindung mit § 4 Absatz 6 AM-NutzenV als Teil des Nutzenbewertungsdossiers in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt werden.

Bezüglich der Zulassungsstudien sind alle Studien anzugeben, welche der Zulassungsbehörde in Abschnitt 2.7.3 (Summary of Clinical Efficacy) und 2.7.4 (Summary of Clinical Safety) des Zulassungsdossiers in dem zur Zulassung beantragten Anwendungsgebiet übermittelt wurden, bei denen der pharmazeutische Unternehmer Sponsor war oder ist oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist. Darüber hinaus sind zusätzlich solche Studien anzugeben, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiet durchgeführt wurden und bei denen der pharmazeutische Unternehmer Sponsor war oder ist oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist. Sofern im Common Technical Document (CTD) des Zulassungsdossiers Studien enthalten sind, die nicht in die Berechnung einbezogen werden sollen, da der pharmazeutische Unternehmer nicht der Sponsor war oder ist oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist, sind entsprechende Begründungen mit Belegen beizufügen.

Einzubeziehen in die Ermittlung sind ausschließlich klinische Prüfungen, wie sie in Artikel 2 Absatz 2 Nummer 2 der Verordnung (EU)-Nr. 536/2014 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. April 2014 über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln und zur Aufhebung der Richtlinie 2001/20/EG (ABl. L 158 vom 27.5.2014, Satz 1) definiert werden. Sonstige, nichtinterventionelle klinische Studien wie etwa Anwendungsbeobachtungen sind nicht zu berücksichtigen.

Als Bezugspopulation für die Berechnung ist sowohl bei randomisierten als auch nicht-randomisierten Studien die Intention-to-treat (ITT)-Population beziehungsweise alle in die Studie eingeschlossenen Patienten heranzuziehen. Zudem sind nur klinischen Prüfungen einzubeziehen, die in einem Studienregister/einer Studienergebnisdatenbank registriert worden sind und bei denen die Rekrutierung der Studienteilnehmer abgeschlossen ist (last patient in (LPI) beziehungsweise last patient first visit (LPFV)).

Open-Label-Extension-Studien (OLE) sind nicht zusätzlich einzubeziehen, wenn in die OLE ausschließlich Patienten eingehen, die bereits an einer für die Berechnung herangezogenen klinischen Prüfung teilgenommen haben und in die Berechnung einbezogen wurden.

In Bezug auf Multi-Kohorten-Studien sind alle Kohorten, die in Abschnitt 2.7.3 beziehungsweise Abschnitt 2.7.4 des Zulassungsdossiers an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden, grundsätzlich relevant für die Berechnung. In die Berechnung einzubeziehen sind diejenigen Kohorten, bei denen die Rekrutierung der Studienteilnehmenden abgeschlossen ist.

Listen Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-26 alle im Rahmen dieses Dossiers (Modul 4, Abschnitt 4.3.1.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1) vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet sowie alle Studien, welche der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt wurden. Jede Studie ist nur einmal einzubeziehen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein und nummerieren Sie die Studien fortlaufend. Setzen Sie die Anzahl der Teilnehmer an deutschen Prüfstellen und die Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer in den klinischen Studien über alle Prüfstellen hinweg ins Verhältnis. Geben Sie zu den herangezogenen Studien den Studienregistereintrag und den Status (abgeschlossen/laufend) an. Geben Sie bei laufenden Studien das Datum an, an dem der letzte Patient eingeschlossen wurde (LPI/LPFV). Hinterlegen Sie als Quelle zu den herangezogenen Patientenzahlen den zugehörigen SAS-Auszug zur Zusammenfassung der Rekrutierung nach Land und Prüfstelle.

Nicht zutreffend, da Inotuzumab ozogamicin vor dem 01.01.2025 in Verkehr gebracht wurde.

Tabelle 3-26: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dokuments vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet

Num- mer	Studien- titel	Name des Studienre- gisters/der Studien- ergebnis- datenbank und Angabe der Zitate ^a	Status	Bei laufenden Studien: Datum LPI/LPFV	Zulassungs- studie [ja/nein]	Quelle SAS- Auszug	Anzahl der Prüfungs- teil- nehmer über alle Prüf- stellen	Anzahl der Prüfungs- teil- nehmer an deutschen Prüf- stellen
Nicht zutreffend.								
	<Studie 1>							
	<Studie 2>							
Gesamt								
In Prozent (%)								
^a Zitat des Studienregistereintrags, sowie die Studienregisternummer (NCT-Nummer, CTIS-Nummer)								

3.6.1. Referenzliste für Abschnitt 3.6

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel EPAR, Publikationen), die Sie im Abschnitt 3.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

Nicht zutreffend.