

IQWiG-Berichte – Nr. 549

**Inotuzumab Ozogamicin
(rezidierte oder refraktäre
CD22-positive B-Vorläufer
akute lymphatische
Leukämie) –**

**Bewertung gemäß
§ 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V**

Dossierbewertung

Auftrag: G17-07
Version: 1.0
Stand: 11.10.2017

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Inotuzumab Ozogamicin (rezidierte oder refraktäre CD22-positive B-Vorläufer akute lymphatische Leukämie) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

14.07.2017

Interne Auftragsnummer:

G17-07

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung:

Richard F. Schlenk, Nationales Centrum für Tumorerkrankungen (NCT), Heidelberg

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiter des IQWiG¹:

- Judith Gibbert
- Astrid Seidl
- Carolin Weigel

Schlagwörter: Inotuzumab Ozogamicin, Vorläufer-B-lymphoblastische Leukämie, Medizinische Versorgungskosten, Epidemiologie

Keywords: Inotuzumab Ozogamicin, Precursor B-Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma, Health Care Costs, Epidemiology

¹ Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abkürzungsverzeichnis.....	v
1 Hintergrund.....	1
1.1 Verlauf des Projekts.....	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung bei Orphan Drugs	2
2 Nutzenbewertung	3
3 Kosten der Therapie	4
3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	4
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	4
3.1.2 GKV-Patienten in der Zielpopulation	4
3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3 A, Abschnitt 3.3).....	7
3.2.1 Behandlungsdauer	7
3.2.2 Verbrauch	8
3.2.3 Kosten.....	8
3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	8
3.2.5 Jahrestherapiekosten.....	8
3.2.6 Versorgungsanteile	9
3.3 Konsequenzen für die Bewertung.....	9
4 Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	10
4.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet	10
4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	10
4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	10
4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	11
4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	11
5 Literatur	12
Anhang A – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige)	14

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation.....	10
Tabelle 2: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel pro Patient.....	11

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALL	akute lymphatische Leukämie
CD	Cluster of Differentiation (charakteristischer Marker)
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
CR	Complete Remission (komplette Remission)
CRi	Complete Remission with incomplete haematological Recovery (komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Regeneration)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
GMALL	German Multicenter Acute Lymphoblastic Leukemia
HSZT	hämatopoetische Stammzelltransplantation
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KOF	Körperoberfläche
Ph ⁻	Philadelphia-Chromosom-negativ
Ph ⁺	Philadelphia-Chromosom-positiv
pU	pharmazeutischer Unternehmer
r / r	rezidiert oder refraktär
SGB	Sozialgesetzbuch
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor
ZfKD	Zentrums für Krebsregisterdaten

1 Hintergrund

Inotuzumab Ozogamicin (Besponsa) ist ein Medikament zur Behandlung von Erwachsenen mit rezidivierender oder refraktärer CD22-positiver B-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie (ALL) und damit ein sogenanntes Orphan Drug, also ein Arzneimittel, das zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen² ist. Für diese Präparate gilt nach § 35a Abs. 1 Satz 10 Sozialgesetzbuch (SGB) V der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt.

Solange der Umsatz des jeweiligen Arzneimittels innerhalb der Versicherten der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) binnen 12 Kalendermonaten maximal 50 Millionen € beträgt, brauchen für Orphan Drugs keine Nachweise über den medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt zu werden.

Daher beauftragte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V, das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers allein im Hinblick auf die Angaben

- zur Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation und
- zu den Kosten der Therapie für die GKV

zu bewerten.

1.1 Verlauf des Projekts

Die Verantwortung für die vorliegende Dossierbewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG.

Die vorliegende Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung umfasst die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte der Berater im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen eingebunden werden. Alle Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers (pU).

Die Angaben im Dossier des pU wurden unter Berücksichtigung der Anforderungen bewertet, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind [1].

² Nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16.12.1999 über Arzneimittel für seltene Leiden.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung bei Orphan Drugs

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung von Orphan Drugs. Sie wird an den G-BA übermittelt und gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) und der Bewertung des Ausmaßes des gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens durch den G-BA auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren durch. Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden ggf. die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

2 Nutzenbewertung

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird durch den G-BA bewertet. Aus diesem Grund entfällt das Kapitel Nutzenbewertung an dieser Stelle.

3 Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der pU stellt die Erkrankung der akuten lymphatischen Leukämie (ALL) nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert er korrekt gemäß der Fachinformation. Demnach ist Inotuzumab Ozogamicin angezeigt als Monotherapie für die Behandlung von Erwachsenen mit rezidivierender oder refraktärer (r/r) CD22-positiver B-Vorläufer-ALL. Erwachsene Patientinnen und Patienten mit Philadelphia-Chromosom-positiver (Ph⁺) r/r B-Vorläufer-ALL sollten dabei eine vorhergehende erfolglose Behandlung mit mindestens 1 Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI) aufweisen [2].

Der pU bezeichnet die oben genannte Zielpopulation im Dossier mit folgender Kurzform: r/r B-Vorläufer-ALL.

3.1.2 GKV-Patienten in der Zielpopulation

Der pU geht davon aus, dass die Prävalenz weitestgehend der Inzidenz entspricht, da die r/r B-Vorläufer-ALL durch eine hohe Sterblichkeit gekennzeichnet ist. Die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation leitet der pU für die betrachtete Patientenpopulation in 6 Berechnungsschritten ab. Dabei berechnet er jeweils den höchsten und den niedrigsten Anteilswert im Rahmen einer Spanne.

1) Erwachsene Patientinnen und Patienten mit ALL

Auf Grundlage der Daten des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) weist der pU zunächst 544 neu erkrankte Patientinnen und Patienten mit ALL (ICD-10-Code: C91.0) ab 15 Jahren für das Jahr 2013 aus [3]. Der pU erläutert, dass diese Abfrage neben Erwachsenen auch 15- bis 17-Jährige einschließt, die nicht Teil der GKV-Zielpopulation sind. Für die ausgewiesene Altersgruppe der 15- bis 19-Jährigen nimmt er an, dass die Verteilung der ALL-Fälle pro Lebensjahr gleich ist. Er schätzt den Anteil der 15- bis 17-Jährigen an allen Erkrankten in der Altersgruppe zwischen 15 und 19 Jahren mithin auf 60 %. Die hieraus abgeleitete absolute Anzahl (n = 44) zieht er von den 73 neu erkrankten Patientinnen und Patienten mit ALL in dieser Altersgruppe ab.

Für die Anzahl der Erwachsenen mit ALL gibt der pU demnach 500 Patientinnen und Patienten sowie das 95 %-Konfidenzintervall mit 457 bis 546 Patientinnen und Patienten an. Für die weiteren Berechnungsschritte berücksichtigt der pU diese Spanne jedoch nicht.

2) Erwachsene Patientinnen und Patienten mit B-Vorläufer-ALL

Für die Bestimmung des Anteils der erwachsenen Patientinnen und Patienten mit B-Vorläufer-ALL zieht der pU die Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO) aus dem Jahr 2012 [4] heran sowie eine krankheitsbezogene Information der German Multicenter Acute Lymphoblastic Leukemia (GMALL) Studiengruppe aus dem Jahr 2015 [5]. Daraus ergibt sich, dass der Anteil an allen ALL-Neuerkrankungen, die auf eine Entartung der Zellen der B-Zelllinie zurückzuführen sind, 75 % bis 76 % beträgt. Der pU zieht von diesem Anteilswert Patientinnen und Patienten mit reifer B-Zelllinien-ALL (4 % bis 5 %) [4,5] ab und weist für diesen Berechnungsschritt eine Spanne von 70 % bis 72 % der B-Vorläufer-ALL an allen ALL-Erkrankungen aus.

3) Erwachsene Patientinnen und Patienten mit B-Vorläufer-ALL und Remission nach Erstlinientherapie

Unter Angabe verschiedener Literaturquellen zu klinischen Studien aus den Jahren 2002 bis 2015 [6-10] gibt der pU für den Anteil der Erwachsenen mit B-Vorläufer-ALL und Remission nach Erstlinientherapie eine Spanne von 82 % bis 92 % an.

4) Erwachsene Patientinnen und Patienten mit refraktärer B-Vorläufer-ALL

Im Umkehrschluss geht der pU davon aus, dass 8 % bis 18 % durch die Erstlinientherapie keine Remission erreichen und unter einer refraktären B-Vorläufer-ALL leiden.

5) Erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidivierter B-Vorläufer-ALL nach Erreichen einer Remission durch die Erstlinientherapie

Für den Anteilswert von Patientinnen und Patienten mit anfänglicher Remission und später rezidivierter Erkrankung zieht der pU mehrere klinische Studien aus den Jahren 2007 bis 2012 heran [7,11-13] und bildet eine Spanne von 40 % bis 50 %.

Der pU multipliziert die Rezidivrate (40 % bis 50 %) mit dem Anteil der Erwachsenen mit B-Vorläufer-ALL und einer Remission nach Erstlinientherapie (82 % bis 92 %). Den daraus resultierenden Anteilswert sowie den Anteil der Patientinnen und Patienten mit refraktärer Erkrankung (8 % bis 18 %) überträgt er anschließend auf die Anzahl der Erwachsenen mit B-Vorläufer-ALL. Der pU berechnet demnach eine Spanne von 143 bis 230 Erwachsenen mit r / r B-Vorläufer-ALL.

6) GKV-Patienten in der Zielpopulation

Der pU geht von einem Anteil von 86,1 % GKV-Versicherten an der deutschen Wohnbevölkerung aus, wobei er die Angaben zur Zahl der GKV-Mitglieder aus dem Jahr 2015 und die Ergebnisse der Bevölkerungsforschung des Statistischen Bundesamtes auf Grundlage des Zensus 2011 für das Jahresende 2015 zugrunde legt [14,15].

Überträgt man diesen GKV-Versichertenanteil auf die vorgenannte Spanne der absoluten Patientenzahl, so ergeben sich für die Anzahl der erwachsenen Patientinnen und Patienten mit

r / r B-Vorläufer-ALL laut pU 123 bis 198 GKV-Patienten in der Zielpopulation. Zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit CD22-positiver ALL sowie Patientinnen und Patienten mit Ph⁺-ALL und einer vorhergehenden erfolglosen Behandlung mit mindestens 1 TKI macht der pU keine Angaben.

Bewertung des Vorgehens des pU

Insgesamt sind die Angaben des pU zur Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation rechnerisch nachvollziehbar und in der Größenordnung auf Grundlage der im Dossier herangezogenen Literatur weitestgehend plausibel, jedoch mit Unsicherheit versehen.

Unter anderem berechnet der pU die Anzahl der erwachsenen Patientinnen und Patienten mit r / r B-Vorläufer-ALL. Er macht jedoch keine expliziten Angaben zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit

- CD22-positiver ALL und
- Ph⁺-ALL und einer vorhergehenden erfolglosen Behandlung mit mindestens 1 TKI.

Für die Gruppe der Patientinnen und Patienten mit CD22-positiver ALL können Anteilswerte von 90 % bis 100 % angenommen werden [16,17], was gegebenenfalls zu einer niedrigeren Untergrenze der ausgewiesenen Spanne der GKV-Patienten in der Zielpopulation führen würde. Die Leitlinie der DGHO [4] legt nahe, dass sowohl jüngere als auch ältere Patientinnen und Patienten mit Ph⁺-ALL zunächst mit einem TKI behandelt werden sollen. Es sollten vom pU alle Angaben aufgeführt werden, die zu der Bestimmung der vollständigen GKV-Zielpopulation notwendig sind.

Weitere methodische Unsicherheiten ergeben sich darüber hinaus innerhalb der folgenden Berechnungsschritte:

Zum Berechnungsschritt 4): Der pU nimmt für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit refraktärer B-Vorläufer-ALL an, dass alle Patientinnen und Patienten ohne Remission nach Erstlinientherapie im Umkehrschluss unter einer refraktären B-Vorläufer-ALL leiden. Diese Annahme ist unsicher, da die Kriterien für das Vorliegen einer vollständigen Remission in den herangezogenen klinischen Studien [6-10] teilweise unterschiedlich definiert werden und zudem die Sterberate bei dieser Vorgehensweise unberücksichtigt bleibt.

Zum Berechnungsschritt 5): Zur Ermittlung des Anteils der Patientinnen und Patienten mit rezidivierter B-Vorläufer-ALL multipliziert der pU die Remissionsrate (82 % bis 92 %) mit der Rezidivrate (40 % bis 50 %). Die Berechnungsgrundlage für die Rezidivrate basiert jedoch in den herangezogenen Literaturquellen [7,11-13] auf unterschiedlichen Populationen: auf Patientinnen und Patienten mit Remission oder auf der gesamten Studienpopulation. Durch die Multiplikation von Rezidivraten auf Basis der Studienpopulation mit der Remissionsrate liegt für den Berechnungsschritt 5) erhebliche Unsicherheit vor. Zudem wurde in der Dossierbewertung zu Blinatumomab aus dem Jahr 2016 [18] festgestellt, dass die

Rezidivrate bei Patientinnen und Patienten mit Ph⁻-B-Linien-ALL durch moderne dosisintensive Therapien teilweise noch weiter gesenkt werden kann. Der Anteil könnte somit insgesamt geringer sein [19] als vom pU ausgewiesen.

Die ausgewiesenen Anteilswerte der Berechnungsschritte 3), 4) und 5) basieren auf klinischen Studien mit unterschiedlichen Studienpopulationen, deren Einschlusskriterien teils enger und teils weiter gefasst sind, als es für die Berechnung der Zielpopulation notwendig wäre. Damit ist die Übertragung in manchen Fällen mit Unsicherheit versehen.

Zukünftige Änderung der Anzahl der GKV-Patienten

Unter Bezugnahme auf Daten des ZfKD zur Inzidenz der ALL in den Jahren 2000 bis 2013 [20] geht der pU auf Basis einer einfachen linearen Regression davon aus, dass ein geringer Rückgang der Inzidenz der ALL bis zum Jahr 2022 zu erwarten ist. Er gibt jedoch an, dass diese Abschätzung mit einer hohen Unsicherheit behaftet ist.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Es werden ausschließlich die vom pU angegebenen Kosten, die sich aus der Fachinformation [2] ergeben, in der Bewertung berücksichtigt. Die zusätzlich vom pU angegebenen zu erwartenden Kosten werden nicht bewertet. Diese basieren auf den jeweiligen Anteilen von Patientinnen und Patienten pro Zyklus gemäß der Zulassungsstudie.

Der pU gibt die Kosten für Patientinnen und Patienten mit bevorstehender hämatopoetischer Stammzelltransplantation (HSZT) bzw. ohne bevorstehende HSZT separat an. Dies geht aus der Fachinformation hervor [2] und wird in der nachfolgenden Bewertung berücksichtigt.

Darüber hinaus weist der pU die Arzneimittelkosten sowie die Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe getrennt für eine unterschiedliche Anzahl an Zyklen aus. Diese Angaben des pU werden nachfolgend addiert und anhand einer Spanne, welche die minimale und maximale Anzahl an Zyklen zugrunde legt, ausgewiesen.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer für beide Patientengruppen entsprechen der Fachinformation [2]. Für Patientinnen und Patienten mit bevorstehender HSZT setzt der pU 2 Zyklen und maximal 1 weiteren Zyklus an, für Patientinnen und Patienten ohne bevorstehende HSZT 3 Zyklen und gegebenenfalls 1 bis 3 weitere Zyklen. Patientinnen und Patienten, die innerhalb von 3 Zyklen keine komplette Remission (CR) bzw. keine komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Regeneration (CRi) erreicht haben, sollten die Behandlung laut Fachinformation [2] abbrechen.

3.2.2 Verbrauch

Der Verbrauch von Inotuzumab Ozogamicin richtet sich nach der Körperoberfläche (KOF) der Patientinnen und Patienten. Für seine Berechnung der durchschnittlichen KOF ($1,89 \text{ m}^2$) legt der pU die DuBois-Formel und die durchschnittlichen Körpermaße gemäß aktueller Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2013 zugrunde [15].

Unabhängig von einer bevorstehenden HSZT beträgt die empfohlene Gesamtdosis für den ersten Zyklus $1,8 \text{ mg/m}^2$ KOF [2]. Für die darauffolgenden Zyklen richtet sich die Dosierung nach dem Erreichen einer CR bzw. CRi. Für Patientinnen und Patienten, die eine CR / CRi erreicht haben, beträgt die empfohlene Gesamtdosis $1,5 \text{ mg/m}^2$ KOF, für Patientinnen und Patienten, die eine CR / CRi bisher nicht erreicht haben $1,8 \text{ mg/m}^2$ KOF.

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Inotuzumab Ozogamicin entsprechen für beide Patientengruppen der Fachinformation [2].

3.2.3 Kosten

Inotuzumab Ozogamicin ist mit Stand vom 01.08.2017 erstmalig in der Lauer-Taxe abrufbar. Die Angaben des pU zu den Kosten von Inotuzumab Ozogamicin in Höhe von 15 589,31 € pro Durchstechflasche geben korrekt diesen Stand wieder.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Gemäß Fachinformation [2] fallen im Rahmen einer Therapie mit Inotuzumab Ozogamicin weitere zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, wie eine engmaschige Überwachung verschiedener Laborparameter und eine Prämedikation mit Kortikosteroiden, Antipyretika und Antihistaminika an. Die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen hat der pU nicht berücksichtigt. Er gibt an, dass die Kosten der Prämedikation nicht auf Basis der Fachinformation berechnet werden können, da die angegebenen Arzneimittel und deren Dosierung nicht spezifiziert werden.

Der pU berechnet korrekt die Kosten für die Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern nach der Hilfstaxe.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Nach Addition der Angaben des pU zu den einzelnen Zyklen ergeben sich für Patientinnen und Patienten mit bevorstehender HSZT Jahrestherapiekosten in Höhe von 109 551,24 € bis 187 710,84 € bzw. 156 532,20 € bis 328 653,72 € für Patientinnen und Patienten ohne bevorstehende HSZT. Diese beinhalten die Arzneimittelkosten und die Kosten der Hilfstaxe.

Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten sind für beide Patientengruppen plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen vernachlässigt der pU für beide Patientengruppen, da er aus der Fachinformation hervorgehende Leistungen wie eine

engmaschige Überwachung verschiedener Laborparameter oder die Prämedikation nicht in die Berechnung der Jahrestherapiekosten mit einbezieht.

Die Angaben des pU zu den Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe sind plausibel.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU geht davon aus, dass die Marktanteile für Inotuzumab Ozogamicin im 1. Jahr bei 30 % und für die folgenden Jahre bei etwa 50 % liegen werden. Darüber hinaus erwartet er gemäß Schätzungen der GMALL, dass 50 % der B-Vorläufer-ALL-Patienten für eine HSZT infrage kommen und davon bis zu 80 % mit einer Transplantation versorgt werden können [5,21].

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Insgesamt sind die Angaben des pU zur Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation rechnerisch nachvollziehbar und in der Größenordnung auf Grundlage der im Dossier herangezogenen Literatur weitestgehend plausibel. Der pU berücksichtigt ausschließlich die Anzahl der erwachsenen Patientinnen und Patienten mit r / r B-Vorläufer-ALL. Zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit CD22-positiver ALL sowie Patientinnen und Patienten mit Ph⁺-ALL und einer vorhergehenden erfolglosen Behandlung mit mindestens 1 TKI macht er jedoch keine Angaben. Aufgrund der fehlenden Angaben sowie weiteren methodischen Mängeln ist die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation mit Unsicherheit behaftet.

Bei den Jahrestherapiekosten gibt der pU die Kosten für Patientinnen und Patienten mit bevorstehender HSZT bzw. ohne bevorstehende HSZT separat an.

Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten sind in der Summe für beide Patientengruppen plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen vernachlässigt der pU für beide Patientengruppen, da er weder eine engmaschige Überwachung verschiedener Laborparameter noch die Prämedikation in die Berechnung der Jahrestherapiekosten mit einbezieht, die aus der Fachinformation hervorgehen. Die Angaben des pU zu den Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe sind plausibel.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

Inotuzumab Ozogamicin ist indiziert als Monotherapie für die Behandlung von Erwachsenen mit r / r CD22-positiver B-Vorläufer-ALL. Erwachsene Patientinnen und Patienten mit Ph⁺ r / r B-Vorläufer-ALL sollten dabei eine vorhergehende erfolglose Behandlung mit mindestens 1 TKI aufweisen.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird durch den G-BA bewertet.

4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 1: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation ^a	Kommentar
Inotuzumab Ozogamicin	Erwachsene Patientinnen und Patienten mit r / r CD22-positiver B-Vorläufer-ALL. Erwachsene mit Ph ⁺ r / r B-Vorläufer-ALL sollten dabei eine vorhergehende erfolglose Behandlung mit mindestens 1 TKI aufweisen.	123 bis 198	Insgesamt sind die Angaben des pU zur Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation rechnerisch nachvollziehbar und in der Größenordnung auf Grundlage der im Dossier herangezogenen Literatur weitestgehend plausibel. Aufgrund der genannten Kritikpunkte ist diese Anzahl jedoch mit Unsicherheit behaftet.
<p>a: Angabe des pU ALL: akute lymphatische Leukämie; B-Vorläufer-ALL: Leukämien der lymphatischen, eher unreifen B-Zellreihe; CD: Cluster of Differentiation; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; Ph⁺: Philadelphia-Chromosom-positiv; pU: pharmazeutischer Unternehmer; r / r: rezidiert oder refraktär; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor</p>			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 2: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel pro Patient

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in € ^a	Kommentar
Inotuzumab Ozogamicin	Erwachsene Patientinnen und Patienten mit r / r CD22-positiver B-Vorläufer-ALL. Erwachsene mit Ph ⁺ r / r B-Vorläufer-ALL sollten dabei eine vorhergehende erfolglose Behandlung mit mindestens 1 TKI aufweisen.	mit bevorstehender HSZT: 109 551,24 bis 187 710,84 ^b ohne bevorstehende HSZT: 156 532,20 bis 328 653,72 ^b	Der pU weist die Kosten getrennt für 2 Patientengruppen (Patientinnen und Patienten mit bzw. ohne bevorstehende HSZT) sowie für jeden einzelnen Zyklus aus. Die Arzneimittelkosten sind in der Summe für beide Patientengruppen plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen vernachlässigt der pU für beide Patientengruppen, da er aus der Fachinformation hervorgehende Leistungen nicht in seine Berechnungen mit einbezieht. Die Angaben des pU zu den Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe sind plausibel.
<p>a: Angabe des pU. Die Jahrestherapiekosten entsprechen den Arzneimittelkosten und den Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe. b: Addition der Angaben des pU, entspricht der Spanne der minimalen und maximalen Anzahl an Zyklen. ALL: akute lymphatische Leukämie; B-Vorläufer-ALL: Leukämien der lymphatischen, eher unreifen B-Zellreihe; CD: charakteristischer Marker; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HSZT: hämatopoetische Stammzelltransplantation; Ph⁺: Philadelphia-Chromosom-positiv; pU: pharmazeutischer Unternehmer; r / r: rezidiert oder refraktär; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor</p>			

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt. Der G-BA beauftragt das IQWiG nur damit, die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation und die Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung zu bewerten.

5 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen ggf. bibliografische Angaben fehlen.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/42/>.
2. Pfizer. Besponsa 1mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation.
3. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenabfrage Inzidenz ALL C91.0 2013 [online]. [Zugriff: 06.01.2017]. URL: http://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe2_form.html.
4. Gökbüget N, Hauswirth AW, Kneba M, Ottmann OG, Schanz U. Akute lymphatische Leukämie (ALL) [online]. In: Onkopedia Leitlinien. 02.2012 [Zugriff: 13.04.2016]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/akute-lymphatische-leukaemie-all/@@view/html/index.html>.
5. Gökbüget N. Aktuelle Therapie der akuten lymphatischen Leukämie des Erwachsenen. Internist (Berl) 2015; 56(4): 344-353.
6. Annino L, Vegna ML, Camera A, Specchia G, Visani G, Fioritoni G et al. Treatment of adult acute lymphoblastic leukemia (ALL): long-term follow-up of the GIMEMA ALL 0288 randomized study. Blood 2002; 99(3): 863-871.
7. Gökbüget N, Kneba M, Raff T, Trautmann H, Bartram CR, Arnold R et al. Adult patients with acute lymphoblastic leukemia and molecular failure display a poor prognosis and are candidates for stem cell transplantation and targeted therapies. Blood 2012; 120(9): 1868-1876.
8. Maury S, Chevret S, Thomas X, Heim D, Leguay T, Huguet F et al. Addition of rituximab improves the outcome of adult patients with CD20-positive, Ph-negative, B-Cell precursor acute lymphoblastic leukemia (BCP-ALL): results of the randomized Graal-R 2005 study. In: American Society of Hematology 57th Annual Meeting; 05.-08.12.2015; Orlando, USA.
9. Ribera JM, Oriol A, Bethencourt C, Parody R, Hernandez-Rivas JM, Moreno MJ et al. Comparison of intensive chemotherapy, allogeneic or autologous stem cell transplantation as post-remission treatment for adult patients with high-risk acute lymphoblastic leukemia: results of the PETHEMA ALL-93 trial. Haematologica 2005; 90(10): 1346-1356.
10. Thomas X, Boiron JM, Huguet F, Dombret H, Bradstock K, Vey N et al. Outcome of treatment in adults with acute lymphoblastic leukemia: analysis of the LALA-94 trial. J Clin Oncol 2004; 22(20): 4075-4086.
11. Bassan R, Spinelli O, Oldani E, Intermesoli T, Tosi M, Peruta B et al. Improved risk classification for risk-specific therapy based on the molecular study of minimal residual disease (MRD) in adult acute lymphoblastic leukemia (ALL). Blood 2009; 113(18): 4153-4162.

12. Fielding AK, Richards SM, Chopra R. Outcome of 609 adults after relapse of acute lymphoblastic leukemia (ALL): an MRCUKALL12/ECOG 2993 study. *Blood* 2007; 109(3): 944-950.
13. Thomas DA, O'Brien S, Faderl S, Garcia-Manero G, Ferrajoli A, Wierda W et al. Chemoimmunotherapy with a modified hyper-CVAD and rituximab regimen improves outcome in de novo Philadelphia chromosome-negative precursor B-lineage acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2010; 28(24): 3880-3889.
14. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung: Kennzahlen und Faustformeln [online]. 06.2016 [Zugriff: 06.01.2017]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2015Bund_Juni_2016.pdf.
15. Deutsches Statistisches Bundesamt. Bevölkerung (Zensus): Deutschland 2011; Datenabfrage für das Jahr 2014 [online]. In: GENESIS-Online. [Zugriff: 15.07.2016]. URL: https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/Zensus_Geschlecht_Staatsangehoerigkeit.html;jsessionid=8F3F28803CE7DAD7126B7C1134E62681.cae4.
16. Shah NN, Stevenson MS, Yuan CM, Richards K, Delbrook C, Kreitman RJ et al. Characterization of CD22 expression in acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2015; 62(6): 964-969.
17. Gökbuget N. Akute lymphatische Leukämie des Erwachsenen. *Dtsch Med Wochenschr* 2017; 142(3): 170-175.
18. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Blinatumomab: Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V; Dossierbewertung; Auftrag G15-15 [online]. 25.02.2016 [Zugriff: 18.03.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 366). URL: https://www.iqwig.de/download/G15-15_Blinatumomab_Bewertung-35a-Abs1-Satz10-SGB-V.pdf.
19. Maury S, Chevret S, Thomas X, Heim D, Leguay T, Huguet F et al. Rituximab in B-lineage adult acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2016; 375(11): 1044-1053.
20. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenabfrage Inzidenz ALL C91.0 2000-2013 [online]. [Zugriff: 04.01.2017]. URL: http://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe2_form.html.
21. Kompetenznetz Leukämien. Knochenmark- oder Stammzellspende [online]. [Zugriff: 07.06.2017]. URL: <https://www.kompetenznetz-leukaemie.de/content/patienten/knochenmarkspende>.

Anhang A – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige)

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Berater/-innen, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von der Beraterin / dem Berater ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Schlenk, Richard F.	nein	ja / nein	ja / nein	ja / nein	nein	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version „frühe Nutzenbewertung““ wurden folgende Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband angestellt, für diese selbständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig? (Zu den oben genannten Einrichtungen zählen beispielsweise auch Kliniken, Einrichtungen der Selbstverwaltung, Fachgesellschaften, Auftragsinstitute)

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband direkt oder indirekt beraten (z. B. als Gutachter, Sachverständiger, Mitglied eines Advisory Boards, Mitglied eines Data Safety Monitoring Boards (DSMB) oder Steering Committees)?

Ergänzende Frage zu Frage 2: Haben Sie das von der Nutzenbewertung betroffene Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Arzneimittels direkt oder indirekt beraten?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Ergänzende Frage zu Frage 3: Haben Sie von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Frage 4: Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

Ergänzende Frage zu Frage 4: Haben Sie persönlich abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit jemals von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden

Produkts finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Frage 5: Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt oder eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer Leitlinie oder Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht eines unvoreingenommenen Betrachters als Interessenkonflikt bewertet werden können (z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen)?