

Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Gemtuzumab Ozogamicin

Vom 21. Februar 2019

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 21. Februar 2019 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 17. Januar 2019 (BAnz AT 08.03.2019 B1), wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Gemtuzumab Ozogamicin wie folgt ergänzt:**

Gemtuzumab Ozogamicin

Beschluss vom: 21. Februar 2019

In Kraft getreten am: 21. Februar 2019

BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 19. April 2018):

Mylotarg wird angewendet für die Kombinationstherapie mit Daunorubicin (DNR) und Cytarabin (AraC) zur Behandlung von Patienten ab 15 Jahren mit nicht vorbehandelter, neu diagnostizierter CD33-positiver akuter myeloischer Leukämie (AML), ausgenommen akuter Promyelozytenleukämie (APL) (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

1. Ausmaß des Zusatznutzens des Arzneimittels

Gemtuzumab Ozogamicin ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbsatz SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

Patienten ab 15 Jahren mit nicht vorbehandelter, neu diagnostizierter CD33-positiver akuter myeloischer Leukämie (AML), ausgenommen akuter Promyelozytenleukämie (APL)

Ausmaß des Zusatznutzens von Gemtuzumab Ozogamicin in Kombination mit Daunorubicin (DNR) und Cytarabin (AraC):

Der G-BA stuft das Ausmaß des allein aus rechtlicher Sicht nach § 35a Absatz 1 Satz 11 Halbsatz 1 SGB V zu unterstellenden Zusatznutzens von Gemtuzumab Ozogamicin auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als nicht quantifizierbar ein.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Patienten ab 15 Jahren mit nicht vorbehandelter, neu diagnostizierter CD33-positiver akuter myeloischer Leukämie (AML), ausgenommen akuter Promyelozytenleukämie (APL)

¹ Daten aus der Dossierbewertung des G-BA (veröffentlicht am 3. Dezember 2018), sofern nicht anders indiziert.

Studie ALFA-0701: GO in Kombination mit DNR und AraC vs. DNR in Kombination mit AraC

Therapiephase	Intervention	Kontrolle
1. Induktionszyklus	GO + DNR + AraC	DNR + AraC
ggf. 2. Induktionszyklus oder ggf. Salvage-Therapie	DNR + AraC IDA ² + AraC + G-CSF ³	DNR + AraC IDA ² + AraC + G-CSF ³
1. Konsolidierungszyklus	GO + DNR + AraC	DNR + AraC
2. Konsolidierungszyklus	GO + DNR + AraC	DNR + AraC

Mortalität

Endpunkt	GO + DNR + AraC		DNR + AraC		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit ^a in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit ^a in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert <i>Absolute Differenz</i>
Gesamtüberleben					
Datenschnitt: 30.04.2013	135	27,5 [21,4; 45,6] 80 (59,3)	136	21,8 [15,5; 27,4] 88 (64,7)	HR: 0,81 ^b [0,60; 1,09] 0,1646 ^c

Morbidität

Endpunkt	GO + DNR + AraC		DNR + AraC		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit ^a in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit ^a in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert <i>Absolute Differenz</i>
Rezidivfreies Überleben (RFS)					
Datenschnitt: 30.04.2013	100	21,7 [14,1; 33,0] 63 (63,0)	96	12,1 [10,2; 15,9] 72 (75,0)	HR: 0,66 ^d [0,47; 0,92] 0,0144 ^c <i>AD: 9,6 Monate</i>
Ereignisfreies Überleben (EFS)					
Datenschnitt: 30.04.2013	135	14,2 [9,1; 18,5] 97 (71,9)	136	8,5 [7,5; 12,2] 111 (81,6)	HR: 0,71 ^d [0,54; 0,93]

² IDA = Idarubicin

³ G-CSF = Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor

Endpunkt	GO + DNR + AraC		DNR + AraC		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit ^a in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit ^a in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert <i>Absolute Differenz</i>
					0,0121 ^c AD: 5,7 Monate
Hämatologisches Ansprechen (CR/CRp)					
Datenschnitt: 01.08.2011	135	- 100 (74,1)	136	- 96 (70,6)	RR: 1,05 [0,90; 1,22] 0,5410 ^d
Rate der Stammzelltransplantationen					
Patienten, die eine SZT erhielten	135	- 32 (23,7)	136	- 53 (39,0)	RR: 0,61 [0,42; 0,88] 0,0068 ^e

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Es wurden keine Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben.

Nebenwirkungen

Endpunkt	GO + DNR + AraC		DNR + AraC		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit ^a in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit ^a in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert <i>Absolute Differenz</i>
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
	131	- 70 (53,4)	137	- 55 (40,1)	RR: 1,33 [1,02; 1,74] 0,0313 ^d
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3 oder 4) oder schwere Infektionen					
Datenschnitt: 01.11.2013	131	- 114 (87,0)	137	- 113 (82,5)	RR: 1,06 [0,95; 1,17] 0,3121 ^d
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen					
	131	- 41 (31,3)	137	- 10 (7,3)	RR: 4,29 [2,32; 8,92] < 0,0001 ^d

Endpunkt	GO + DNR + AraC		DNR + AraC		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit ^a in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit ^a in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert <i>Absolute Differenz</i>
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse					
UE (CTCAE-Grad 3 oder 4) basierend auf einer vom CHV prädefinierten Auswahl an Toxizitäten					
UE der Haut	131	- 14 (10,7)	137	- 23 (16,8)	RR: 0,64 [0,33; 1,19] 0,1611 ^d
UE der Mukosa	131	- 21 (16,0)	137	- 9 (6,6)	RR: 2,44 [1,18; 5,96] 0,0145 ^d
Schmerzen	131	- 19 (14,5)	137	- 5 (3,6)	RR: 3,97 [1,61; 12,47] 0,0018 ^d
Übelkeit, Erbrechen, Durchfall	131	- 22 (16,8)	137	- 14 (10,2)	RR: 1,64 [0,88; 3,18] 0,1204 ^d
Verstopfung	131	- 1 (0,8)	137	- 1 (0,7)	RR: 1,05 [0,03; 34,99] 1,0000 ^d
Erkrankung der Lunge	131	- 17 (13,0)	137	- 19 (13,9)	RR: 0,94 [0,50; 1,75] 0,8837 ^d
Herzrhythmusstörungen	131	- 5 (3,8)	137	- 4 (2,9)	RR: 1,31 [0,32; 5,82] 0,7767 ^d
Andere kardiale UE	131	- 6 (4,6)	137	- 5 (3,6)	RR: 1,25 [0,34; 4,33] 0,7910 ^d
UE des zentralen Nervensystems	131	- 8 (6,1)	137	- 4 (2,9)	RR: 2,09 [0,64; 14,45] 0,2298 ^d
UE des peripheren Nervensystems	131	- 4 (3,1)	137	- 2 (1,5)	RR: 2,09 [0,38; 15,77] 0,5138 ^d
Schwere Infektionen, Hämorrhagien und VOD/SOS des CTCAE-Grades ≥ 3 basierend auf retrospektiver Datensammlung					
Schwere Infektionen	131	- 102 (77,9)	137	- 106 (77,4)	RR: 1,01 [0,88; 1,15] 0,9489 ^d
Hämorrhagien	131	- 30 (22,9)	137	- 13 (9,5)	RR: 2,41 [1,33; 4,45] 0,0044 ^f

Endpunkt	GO + DNR + AraC		DNR + AraC		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit ^a in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit ^a in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert <i>Absolute Differenz</i>
VOD/SOS	131	- 5 (3,8)	137	- 2 (1,5)	RR: 2,62 [0,52; 13,24] 0,4109 ^f

a: Kaplan-Meier-Schätzer, Methode von Brookmeyer und Crowley mit Log-Log-Transformation.
 b: Cox-Proportional-Hazard-Modell, unstratifiziert.
 c: Log-Rank-Test (zweiseitig).
 d: Methode von Chan und Zhang (1999).
 e: Eigene Berechnung (OpenEpi, Version 3, Two by two table; Chi-Quadrat-Test).
 f: Eigene Berechnung (OpenEpi, Version 3, Two by two table; Fisher's Exact Test).

Verwendete Abkürzungen:

AD = absolute Differenz; CHV = Centre Hospitalier de Versailles; CR = Complete Response; CRp = Komplettremission mit verbleibender Thrombozytopenie; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl Patienten mit (≥ 1) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; RR = Risk Ratio; SOS = Sinusoidales Obstruktionssyndrom; SZT = Stammzelltransplantation; VOD = Venookklusive Erkrankung; vs. = versus

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Patienten ab 15 Jahren mit nicht vorbehandelter, neu diagnostizierter CD33-positiver akuter myeloischer Leukämie (AML), ausgenommen akuter Promyelozytenleukämie (APL)

ca. 560 bis 1.150 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Mylotarg® (Wirkstoff: Gemtuzumab Ozogamicin) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 4. Januar 2019):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/mylotarg-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Gemtuzumab Ozogamicin soll nur durch in der Therapie von Patienten mit akuter myeloischer Leukämie erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie erfolgen.

Eine vollständige Ausrüstung zur Wiederbelebung muss unmittelbar verfügbar sein.

Auf Grundlage von Subgruppenanalysen zur Studie ALFA-0701 wird in der Fachinformation darauf hingewiesen, dass die Wirksamkeit von Gemtuzumab Ozogamicin am deutlichsten bei AML-Patienten mit günstigem und mittlerem zytogenetischem Risiko nachgewiesen wurde. Bei Patienten mit Hochrisiko-Zytogenetik der AML ist das Ausmaß des Effektes nicht klar. Bei Patienten, die mit Gemtuzumab Ozogamicin in Kombination mit Daunorubicin und Cytarabin wegen einer nicht vorbehandelten, neu diagnostizierten AML behandelt werden, ist bei Vorliegen entsprechender zytogenetischer Befunde abzuwägen, ob der mögliche Nutzen einer weiteren Behandlung mit Gemtuzumab Ozogamicin gegenüber den Risiken für den jeweiligen Patienten überwiegt.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Patienten ab 15 Jahren mit nicht vorbehandelter, neu diagnostizierter CD33-positiver akuter myeloischer Leukämie (AML), ausgenommen akuter Promyelozytenleukämie (APL)

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Induktionstherapie	
Gemtuzumab Ozogamicin	36.675,21 €
Daunorubicin	553,68 € bis 1.107,36 €
Cytarabin	283,85 € bis 567,70 €
<i>Gesamt</i>	<i>37.512,74 € bis 38.350,27 €</i>
Konsolidierungstherapie	
Gemtuzumab Ozogamicin	24.450,14 €
Daunorubicin	553,68 €
Cytarabin	1.149,44 €
<i>Gesamt</i>	<i>26.153,26 €</i>
Induktionstherapie und Konsolidierungstherapie	
<i>Gesamt</i>	<i>63.666,00 € bis 64.503,53 €</i>

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Februar 2019)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patient/ Jahr	Kosten/ Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel:					
Induktionstherapie					
Gemtuzumab Ozogamicin	a	71 €	1	3	213 €
Daunorubicin	b	81 €	1	3 bis 6	243 € bis 486 €
Cytarabin	b	81 €	1	7 bis 14	567 € bis 1.134 €
Konsolidierungstherapie					
Gemtuzumab Ozogamicin	a	71 €	1	2	142 €
Daunorubicin	b	81 €	1	3	243 €
Cytarabin	b	81 €	1	16	1.296 €
a: Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern b: Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung					

II. Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 21. Februar 2019 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 21. Februar 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken