

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Gemtuzumab Ozogamicin (MYLOTARG[®])

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

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 29.08.2018

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	10
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	11
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	16
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	18
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	22

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	6
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens	6
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	7
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	10
Tabelle 1-8: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	11
Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	13
Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	17
Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	17
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	18
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	19
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	20
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	20
Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen/Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	21

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Abs.	Absatz
AML	Akute myeloische Leukämie
ANC	Absolute Neutrophilenzahl (<i>Absolute Neutrophil Count</i>)
APL	Akute Promyelozytenleukämie
AraC	Cytarabin
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
bspw.	Beispielsweise
bzw.	Beziehungsweise
CD	<i>Cluster of Differentiation</i>
CR	Komplette Remission (<i>Complete Remission</i>)
CRp	Komplette Remission mit verbleibender Thrombozytopenie
CTCAE	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
DFL	Durchstechflasche
d. h.	Das heißt
DNR	Daunorubicin
DNS	Desoxyribonukleinsäure
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	Europäische Arzneimittelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
<i>FLT3</i>	<i>Fms-Like Tyrosine kinase 3 (Gen)</i>
ggf.	Gegebenenfalls
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
GO	Gemtuzumab Ozogamicin
Halbs.	Halbsatz
HR	<i>Hazard Ratio</i>
IgG4κ hP67.6	Immunglobulin G4 kappa, Klon hP67.6
inkl.	Inklusive
KI	Konfidenzintervall
l	Liter
m ²	Quadratmeter

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
mm ³	Kubikmillimeter
mAK	Monoklonaler Antikörper
mg	Milligramm
mITT	Modifizierte <i>Intention to Treat</i>
n. b.	Nicht berechenbar
OD	<i>Orphan Drug</i>
OR	<i>Odds Ratio</i>
pH	<i>Potentia hydrogenii</i>
RD	Risikodifferenz
RMP	Risikomanagement-Plan
RR	Relatives Risiko
SGB	Sozialgesetzbuch
SOS	Sinusoidales Obstruktionssyndrom
SZT	Stammzelltransplantation
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TLS	Tumorlyse-Syndrom
UE	Unerwünschtes Ereignis
VOD	Venookklusive Lebererkrankung (<i>Veno-Occlusive Disease</i>)
WBK	Weißes Blutkörperchen
z. B.	Zum Beispiel
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. 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- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-3) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Pfizer Pharma GmbH als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers Pfizer Europe MA EEIG
Anschrift:	Linkstraße 10 10785 Berlin Deutschland

Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens

Name:	Friedhelm Leverkus
Position:	Director Health Technology Assessment & Outcomes Research, Pfizer Pharma GmbH
Adresse:	Linkstraße 10 10785 Berlin Deutschland
Telefon:	+49 (0) 30 55 00 55 - 52 35 7
Fax:	+49 (0) 30 55 00 54 - 52 45 9
E-Mail:	Friedhelm.Leverkus@pfizer.com

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Pfizer Europe MA EEIG
Anschrift:	Boulevard de la Plaine 17, 1050 Brüssel, Belgien

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-4 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Gemtuzumab Ozogamicin
Handelsname:	MYLOTARG®
ATC-Code:	L01XC05

Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)

Gemtuzumab Ozogamicin, ein Antikörper-Wirkstoff-Konjugat mit zielgerichteter anti-neoplastischer Wirkung, besteht aus dem rekombinanten humanisierten mAK IgG4κ hP67.6, der spezifisch an den humanen Oberflächenrezeptor CD33 auf normalen, unreifen Zellen der myeloischen Zelllinie sowie auf myeloleukämischen Blasten und Zellen der myelomonozytären Zellreihe bindet. CD33 ist auf über 90 % der myeloischen Blasten exprimiert. An den mAK ist das Zytotoxin Calicheamicin gekoppelt, dessen Struktur Doppelstrangbrüche der DNS in leukämischen Blasten bewirkt, wodurch effektiv die Apoptose der Zielzelle induziert wird. Gemtuzumab Ozogamicin ist unter extrazellulären Bedingungen therapeutisch inaktiv. Nach Bindung an CD33 wird das Antikörper-Wirkstoff-Konjugat internalisiert und das Calicheamicin durch den im Lysosom vorherrschenden sauren pH-Wert freigesetzt. Somit kann das Calicheamicin seine therapeutische Wirkung direkt in der entarteten Myeloblastenzelle entfalten. Durch die antikörperbasierte T-Zell-unabhängige Aktivität unterscheidet sich Gemtuzumab Ozogamicin in seinem Wirkmechanismus grundsätzlich von konventionellen Chemotherapien und von dem nur bei einer *FLT3*-Mutation eingesetzten Tyrosinkinase-Inhibitor Midostaurin.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Im Unterschied zu Zytostatika werden die hämatopoetischen Stammzellen durch die zielgerichtete Wirksamkeit von Gemtuzumab Ozogamicin nicht angegriffen, sodass der Immun- und Gesundheitsstatus der Patienten nicht über das nötige Maß hinaus geschädigt wird. Darüber hinaus ist, im Gegensatz zu Midostaurin, die Wirksamkeit von Gemtuzumab Ozogamicin nicht vom Vorhandensein oder der Abwesenheit einer *FLT3*-Mutation abhängig, wodurch Gemtuzumab Ozogamicin unabhängig vom *FLT3*-Mutationsstatus therapeutisch eingesetzt werden kann.

Somit ist Gemtuzumab Ozogamicin der einzige an ein Zytostatikum gekoppelte immunologisch-selektive Wirkstoff, der derzeit zur Behandlung von neu diagnostizierten AML-Patienten – und dazu unabhängig vom *FLT3*-Mutationsstatus – in Deutschland zugelassen ist.

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
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)	19.04.2018	A
a: Angabe „A“ bis „Z“. AML: Akute myeloische Leukämie; APL: Akute Promyelozytenleukämie; AraC: Cytarabin; CD: Cluster of Differentiation; DNR: Daunorubicin		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet	-

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-7 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Nicht vorbehandelte, neu diagnostizierte CD33-positive AML, ausgenommen APL	Nicht zutreffend

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
AML: Akute myeloische Leukämie; APL: Akute Promyelozytenleukämie; CD: *Cluster of Differentiation*

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Bei Gemtuzumab Ozogamicin handelt es sich, entsprechend der Verordnung (EG Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16.12.1999, um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (OD).

Gemäß § 35a SGB V Abs. 1 Satz 10 Halbs. 1 gilt der medizinische Zusatznutzen eines OD durch die Zulassung als belegt, sodass Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zVT nicht vorgelegt werden müssen (§ 35a SGB V Abs. 1 Satz 10 Halbs. 2). Die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens dieser Arzneimittel basiert ausschließlich auf deren Zulassungsstudie.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Die Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Gemtuzumab Ozogamicin im Anwendungsgebiet erfolgt anhand einer randomisierten, klinischen Phase-III-Studie unter Berücksichtigung der Nutzendimensionen *Mortalität*, *Morbidität* und *Nebenwirkungen* mittels patientenrelevanter Endpunkte.

Die Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten sind in Tabelle 1-8 dargestellt und begründen das Ausmaß des Zusatznutzens von Gemtuzumab Ozogamicin.

Tabelle 1-8: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Endpunkte ALFA-0701	Ereignis/Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert (GO + DNR + AraC vs. DNR + AraC)	Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität^{a,b}		
Gesamtüberleben	HR ^c [95 %-KI]: 0,807 [0,596; 1,093]; p = 0,1646	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Morbidität		
Ereignisfreies Überleben ^{a,b}	HR ^c [95 %-KI]: 0,705 [0,536; 0,928]; p = 0,0121	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Rezidivfreies Überleben ^{b,d}	HR ^c [95 %-KI]: 0,656 [0,466; 0,922]; p = 0,0144	
Hämatologische Ansprechrate (CR/CRp) ^a	OR ^e [95 %-KI]: 1,19 [0,67; 2,10]; p = 0,6134 RR ^f [95 %-KI]: 1,05 [0,90; 1,22]; p = 0,5410 RD ^g [95 %-KI]: 3,49 [-8,20; 15,50]; n. b.	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkte ALFA-0701	Ereignis/Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert (GO + DNR + AraC vs. DNR + AraC)	Ausmaß des Zusatznutzens
Nebenwirkungen^h		
UE	OR ^e [95 %-KI]: 4,00 [0,77; 39,20]; p = 0,1190 RR ^f [95 %-KI]: 1,05 [1,00; 1,11]; p = 0,0661 RD ^g [95 %-KI]: 4,31 [-7,77; 16,21]; n. b.	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
SUE	OR ^e [95 %-KI]: 1,71 [1,02; 2,86]; p = 0,0395 RR ^e [95 %-KI]: 1,33 [1,02; 1,74]; p = 0,0313 RD ^f [95 %-KI]: 13,29 [1,18; 25,04]; n. b.	
UE mit einem CTCAE-Grad ≥ 3	OR ^e [95 %-KI]: 1,42 [0,69; 2,99]; p = 0,3887 RR ^f [95 %-KI]: 1,06 [0,95; 1,17]; p = 0,3121 RD ^g [95 %-KI]: 4,54 [-7,49; 16,53]; n. b.	
UE, die zum Therapieabbruch führen	OR ^e [95 %-KI]: 5,79 [2,66; 13,57]; p < 0,0001 RR ^f [95 %-KI]: 4,29 [2,32; 8,92]; p < 0,0001 RD ^g [95 %-KI]: 24,00 [12,10; 35,44]; n. b.	
UE von besonderem Interesse		
<i>UE der Haut</i>	OR ^e [95 %-KI]: 0,59 [0,27; 1,27]; p = 0,2033 RR ^f [95 %-KI]: 0,64 [0,33; 1,19]; p = 0,1611 RD ^g [95 %-KI]: -6,10 [-18,07; 5,90]; n. b.	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
<i>UE der Mukosa</i>	OR ^e [95 %-KI]: 2,72 [1,13; 7,00]; p = 0,0227 RR ^f [95 %-KI]: 2,44 [1,18; 5,96]; p = 0,0145 RD ^g [95 %-KI]: 9,46 [-2,64; 21,25]; n. b.	
<i>Schmerzen</i>	OR ^e [95 %-KI]: 4,48 [1,54; 15,77]; p = 0,0031 RR ^f [95 %-KI]: 3,97 [1,61; 12,47]; p = 0,0018 RD ^g [95 %-KI]: 10,85 [-1,22; 22,66]; n. b.	
<i>UE des Gastrointestinaltraktes</i>	OR ^e [95 %-KI]: 1,77 [0,82; 3,94]; p = 0,1615 RR ^f [95 %-KI]: 1,64 [0,88; 3,18]; p = 0,1204 RD ^g [95 %-KI]: 6,57 [-5,53; 18,44]; n. b.	
<i>Verstopfung</i>	OR ^e [95 %-KI]: 1,05 [0,01; 82,72]; p = 1,0000 RR ^f [95 %-KI]: 1,05 [0,03; 34,99]; p = 1,0000 RD ^g [95 %-KI]: 0,03 [-11,98; 12,07]; n. b.	
<i>Erkrankung der Lunge</i>	OR ^e [95 %-KI]: 0,93 [0,43; 1,99]; p = 0,9731 RR ^f [95 %-KI]: 0,94 [0,50; 1,75]; p = 0,8837 RD ^g [95 %-KI]: -0,89 [-12,94; 11,07]; n. b.	
<i>Herzrhythmusstörungen</i>	OR ^e [95 %-KI]: 1,32 [0,28; 6,80]; p = 0,9441 RR ^f [95 %-KI]: 1,31 [0,32; 5,82]; p = 0,7767 RD ^g [95 %-KI]: 0,90 [-11,07; 12,94]; n. b.	
<i>Andere kardiale UE</i>	OR ^e [95 %-KI]: 1,27 [0,31; 5,38]; p = 0,9383 RR ^f [95 %-KI]: 1,25 [0,34; 4,33]; p = 0,7910 RD ^g [95 %-KI]: 0,93 [-11,02; 12,97]; n. b.	
<i>UE des zentralen Nervensystems</i>	OR ^e [95 %-KI]: 2,16 [0,56; 10,04]; p = 0,3347 RR ^f [95 %-KI]: 2,09 [0,64; 14,45]; p = 0,2298 RD ^g [95 %-KI]: 3,19 [-8,77; 15,19]; n. b.	
<i>UE des peripheren Nervensystems</i>	OR ^e [95 %-KI]: 2,13 [0,30; 23,82]; p = 0,6421 RR ^f [95 %-KI]: 2,09 [0,38; 15,77]; p = 0,5138 RD ^g [95 %-KI]: 1,59 [-10,41; 13,62]; n. b.	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkte ALFA-0701	Ereignis/Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert (GO + DNR + AraC vs. DNR + AraC)	Ausmaß des Zusatznutzens
<i>Hämorrhagie jeglichen CTCAE-Grades</i>	OR ^e [95 %-KI]: 2,54 [1,21; 5,59]; p = 0,0115 RR ^f [95 %-KI]: 1,15 [1,04; 1,29]; p = 0,0075 RD ^g [95 %-KI]: 11,97 [-0,08; 23,80]; n. b.	
<i>VOD/SOS-Fälle jeglichen CTCAE-Grades</i>	OR ^e [95 %-KI]: 3,24 [0,56; 33,27]; p = 0,2534 RR ^f [95 %-KI]: 3,14 [0,68; 35,00]; p = 0,1529 RD ^g [95 %-KI]: 3,12 [-8,88; 15,13]; n. b.	
<i>Schwere Infektionen</i>	OR ^e [95 %-KI]: 1,03 [0,56; 1,91]; p = 1,0000 RR ^f [95 %-KI]: 1,01 [0,88; 1,15]; p = 0,9489 RD ^g [95 %-KI]: 0,49 [-11,55; 12,44]; n. b.	

a: Die Auswertung basiert auf der mITT-Population, welche alle Patienten umfasst, die randomisiert wurden, es sei denn, es wurde vor Behandlungsbeginn die Einverständniserklärung zurückgezogen bzw. es lag keine vor.
b: Datenschnitt 30.04.2013.
c: Die Berechnung des HR basiert auf dem *Cox Proportional Hazard*-Modell. Der entsprechende zweiseitige p-Wert wurde durch den *Log-Rank*-Test ermittelt.
d: Das rezidivfreie Überleben ist definiert über den Zeitpunkt vom Erreichen einer CR oder CRp bis zum Zeitpunkt eines Rezidivs oder bis zum Tod jeglicher Ursache, je nachdem, welches Ereignis zuerst eintritt. Die Auswertung basiert auf den Patienten der mITT, die eine CR oder CRp erreicht hatten.
e: Die Auswertung basiert auf Gart (1971).
f: Die Auswertung basiert auf Chan and Zhang (1999).
g: Die Auswertung basiert auf Santner and Snell (1980).
h: Die Auswertung basiert auf der *As Treated*-Population, welche alle Patienten umfasst, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Datenschnitt: 01.11.2013.

AraC: Cytarabin; CR: Komplette Remission (*Complete Remission*); CRp: Komplette Remission mit verbleibender Thrombozytopenie; CTCAE: *Common Terminology Criteria for Adverse Events*; DNR: Daunorubicin; GO: Gemtuzumab Ozogamicin; HR: *Hazard Ratio*; KI: Konfidenzintervall; mITT: Modifizierte *Intention to Treat*; n. b.: Nicht berechenbar; OR: *Odds Ratio*; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOS: Sinusoidales Obstruktionsyndrom; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; VOD: Venookklusive Lebererkrankung (*Veno-Occlusive Disease*)

Geben Sie in Tabelle 1-9 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Nicht vorbehandelte, neu diagnostizierte CD33-positive AML, ausgenommen APL	ja

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
b: Angabe „ja“ oder „nein“.
AML: Akute myeloische Leukämie; APL: Akute Promyelozytenleukämie; CD: *Cluster of Differentiation*

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen von Gemtuzumab Ozogamicin gelten durch die Zulassung, die durch die EU Kommission am 19.04.2018 vergeben wurde, gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V als belegt. Daher muss lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens von Gemtuzumab Ozogamicin quantifiziert werden.

Die Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Gemtuzumab Ozogamicin zusätzlich zur Standardchemotherapie erfolgt unter Berücksichtigung der Nutzendimensionen *Mortalität*, *Morbidität* und *Nebenwirkungen*, die anhand verschiedener patientenrelevanter Endpunkte operationalisiert wurden (Tabelle 1-8).

Die im Dossier dargestellten Ergebnisse zur AML-Behandlung mit Gemtuzumab Ozogamicin in Kombination mit Daunorubicin und Cytarabin zeigen im Vergleich zu einer alleinigen Chemotherapie mit Daunorubicin und Cytarabin numerische Vorteile für das Gesamtüberleben. Im Median überlebten Patienten nach Gabe von Gemtuzumab Ozogamicin + Daunorubicin + Cytarabin fast sechs Monate länger als Patienten nach alleiniger Chemotherapie (Medianes Überleben: 27,5 Monate im Gemtuzumab Ozogamicin + Daunorubicin + Cytarabin-Arm vs. 21,8 Monate im Daunorubicin + Cytarabin-Arm). Hierbei ist zu berücksichtigen, dass die fehlende statistische Signifikanz sehr wahrscheinlich auf die unterschiedlichen *Salvage*- und Nachfolgetherapien in den Behandlungsarmen zurückzuführen ist, welche die Ergebnisse zuungunsten von Gemtuzumab Ozogamicin beeinflusst haben. Ein numerischer Vorteil war ebenso für die hämatologische Ansprechrate zu beobachten (74,1 % Patienten mit CR/CRp im Gemtuzumab Ozogamicin-Arm im Vergleich zu 70,6 % Patienten mit CR/CRp im Kontrollarm).

Im Hinblick auf das ereignisfreie und das rezidivfreie Überleben liegen im Vergleich zur alleinigen Chemotherapie jeweils signifikante Vorteile einer Behandlung mit Gemtuzumab Ozogamicin in Kombination mit Daunorubicin und Cytarabin vor. Eine signifikante Verlängerung des ereignisfreien Überlebens (etwa sechs Monate) sowie des rezidivfreien Überlebens (etwa neun Monate) bedeutet für die Patienten eine länger andauernde Zeit in Remission, d. h. mit signifikanter Blastenreduktion und damit einhergehend mit weniger krankheitsbedingten maßgeblich beeinträchtigenden und belastenden Symptomen. AML-Patienten profitieren durch die länger andauernde Remission von einer verlängerten therapiefreien Phase, indem eine belastende Chemotherapie oder SZT hinausgezögert oder vermieden werden kann und mehr Zeit für die Suche nach einem geeigneten SZT-Spender bleibt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Auch aktuelle Leitlinien sehen das ereignisfreie Überleben als relevanten Indikator für die Wirksamkeit einer AML-Behandlung an, weshalb das ereignisfreie Überleben einer der am häufigsten genutzten Endpunkte für diese Indikation ist. Ebenso sieht der G-BA Rezidive und Tod, beides Bestandteile des ereignisfreien und des rezidivfreien Überlebens, als patientenrelevant an. Damit ermöglichen beide Endpunkte die Beurteilung eines Therapieeffektes auf das krankheitsfreie Überleben und dadurch eine Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens.

Die von der EMA nicht erteilte Zulassung von Gemtuzumab Ozogamicin im Jahr 2008 begründete sich unter anderem auf Sicherheitsbedenken, denen einarmige Phase-II-Studien mit höherer Dosierung von Gemtuzumab Ozogamicin in Monotherapie bei refraktären AML-Patienten zugrunde lagen. Die Erfahrungen der ersten Studien führten dazu, dass Gemtuzumab Ozogamicin nun fraktioniert, in Kombination mit einer 3+7-Standardchemotherapie und bei Patienten mit nicht vorbehandelter, neu diagnostizierter CD33-positiver AML, ausgenommen APL, zugelassen ist. Dadurch wurde das Sicherheitsprofil wesentlich verbessert. Die ALFA-0701-Studie zeigt, dass Risiken wie VOD, Infektionen oder Myelosuppression ein generelles Problem der AML darstellen und auch bei anderen Therapieverfahren ohne Gemtuzumab Ozogamicin auftreten.

Bei einem – auch gemäß EMA-Bewertung – kontrollierbaren Nebenwirkungsprofil führt die Hinzunahme von Gemtuzumab Ozogamicin zur intensiven Chemotherapie nach dem 3+7-Schema zu einer besseren Wirksamkeit der derzeitigen Standardtherapie.

Das Ausmaß des Zusatznutzens wird für *alle Nutzendimensionen* als **nicht quantifizierbar** eingestuft.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Die Zielpopulation für Gemtuzumab Ozogamicin besteht gemäß zugelassener Indikation aus Patienten ab 15 Jahren mit nicht vorbehandelter, neu diagnostizierter CD33-positiver AML, ausgenommen APL. Hinsichtlich des Anwendungsgebietes gibt es keine Einschränkungen aufgrund des Mutationsstatus (bspw. *FLT3*). Die Behandlung mit Gemtuzumab Ozogamicin erfolgt gemäß Zulassung als Kombinationstherapie mit Daunorubicin und Cytarabin.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Die AML ist eine fulminant verlaufende und den Patienten stark belastende Erkrankung des blutbildenden Systems, die trotz der etablierten Therapieoptionen insgesamt betrachtet derzeit immer noch prognostisch sehr ungünstig ist. Dies wird durch die hohen Rezidivraten (innerhalb von drei Jahren nach Remission) und besonders durch die geringen Gesamtüberlebensraten der Patienten deutlich (Fünfjahresüberleben: ≤ 60 Jahre: bis zu 40 %, > 60 Jahre: 10 - 20 %). Da die Therapieoptionen zur Behandlung der Erkrankung in den letzten Jahrzehnten nahezu unverändert sind, besteht ein hoher Bedarf an therapeutischen Optionen, welche das ereignisfreie Überleben verbessern, eine Remission hervorrufen und das rezidivfreie Überleben und somit letztlich das Gesamtüberleben dieser schwer erkrankten Patienten verlängern und dabei ein tolerierbares bzw. günstigeres Nebenwirkungsprofil aufweisen.

Durch die Verabreichung des spezifisch gegen maligne Myeloblasten gerichteten Antikörper-Wirkstoff-Konjugats Gemtuzumab Ozogamicin in Kombination mit Daunorubicin und Cytarabin werden die entarteten Zellen gezielt eradiziert. Diese zielgerichtete AML-Therapie bewirkt nicht nur das Erreichen einer Remission, sondern auch eine Verlängerung des ereignisfreien Überlebens und nach Erreichen der Remission ein längeres rezidivfreies Überleben. Zusammengefasst sind damit grundsätzliche Voraussetzungen erfüllt, um auch Verlängerungen im Gesamtüberleben der Patienten zu adressieren.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-10 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Nicht vorbehandelte, neu diagnostizierte CD33-positive AML, ausgenommen APL	1.420 - 1.943

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
 AML: Akute myeloische Leukämie; APL: Akute Promyelozytenleukämie; CD: *Cluster of Differentiation*; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung

Beschreiben Sie in Tabelle 1-11 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Nicht vorbehandelte, neu diagnostizierte CD33-positive AML, ausgenommen APL	Patienten ab 15 Jahren mit nicht vorbehandelter, neu diagnostizierter CD33-positiver AML, ausgenommen APL	Nicht quantifizierbar	1.420 - 1.943

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
 AML: Akute myeloische Leukämie; APL: Akute Promyelozytenleukämie; CD: *Cluster of Differentiation*; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Gemtuzumab Ozogamicin wird ausschließlich in Kombination mit einer intensiven Chemotherapie (Daunorubicin und Cytarabin) appliziert. Basierend auf den Angaben der Fach- und Gebrauchsinformationen ist davon auszugehen, dass die Behandlung mit Gemtuzumab Ozogamicin für alle Patienten der GKV-Zielpopulation stationär erfolgt. Für den ambulanten Sektor fallen keine abrechnungsfähigen Kosten an.

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
A	Nicht vorbehandelte, neu diagnostizierte CD33-positive AML, ausgenommen APL	<u>Induktion (1 Zyklus)</u>	
		<u>Arzneimittelkosten:</u> GO 36.675,21 + DNR und AraC 832,31 <u>Zusatzkosten:</u> GO 213,00 + DNR und AraC 810,00 = 38.530,52	Stationär GO 52.381.258,20 - 71.673.792,03 + DNR und AraC 2.332.080,20 - 3.191.008,33 = 54.713.338,40 - 74.864.800,36 Ambulant 0,00 - 0,00

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
		<u>Konsolidierung (0 - 2 Zyklen)</u>	
		<u>Arzneimittelkosten:</u> GO 0,00 - 24.450,14 + DNR und AraC 0,00 - 1.697,90	Stationär GO 0,00 - 47.782.528,02 + DNR und AraC 0,00 - 5.030.232,70
		<u>Zusatzkosten:</u> GO 0,00 - 142,00 + DNR und AraC 0,00 - 891,00 = 0,00 - 27.181,04	= 0,00 - 52.812.760,72
			Ambulant 0,00 - 0,00
		<u>Insgesamt</u>	
		GO 36.888,21 - 61.480,35 + DNR und AraC 1.642,31 - 4.231,21 = 38.530,52 - 65.711,56	Stationär GO 52.381.258,20 - 119.456.320,05 + DNR und AraC 2.332.080,20 - 8.221.241,03 = 54.713.338,40 - 127.677.561,08
			Ambulant 0,00 - 0,00
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. AML: Akute myeloische Leukämie; APL: Akute Promyelozytenleukämie; AraC: Cytarabin; CD: Cluster of Differentiation; DNR: Daunorubicin; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GO: Gemtuzumab Ozogamicin			

Geben Sie in Tabelle 1-13 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-12.

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Stationär 54.713.338,40 - 127.677.561,08
Ambulant 0,00 - 0,00

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-14 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Gemtuzumab Ozogamicin wird ausschließlich in Kombination mit einer intensiven Chemotherapiekombination (Daunorubicin und Cytarabin) appliziert. Basierend auf den Angaben der Fachinformationen ist davon auszugehen, dass die Behandlung mit Gemtuzumab Ozogamicin immer stationär erfolgt. Für den ambulanten Sektor fallen keine abrechnungsfähigen Kosten an.

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Nicht vorbehandelte, neu diagnostizierte CD33-positive AML, ausgenommen APL	Patienten ab 15 Jahren mit nicht vorbehandelter, neu diagnostizierter CD33-positiver AML, ausgenommen APL	38.530,52	Stationär
			- 65.711,56	54.713.338,40 - 127.677.561,08
				Ambulant 0,00 - 0,00

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
 AML: Akute myeloische Leukämie; APL: Akute Promyelozytenleukämie; CD: *Cluster of Differentiation*; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung

Geben Sie in Tabelle 1-15 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-14.

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Stationär 54.713.338,40 - 127.677.561,08
Ambulant 0,00 - 0,00

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-16 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen/Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population/ Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
A	Nicht vorbehandelte, neu diagnostizierte CD33-positive AML, ausgenommen APL	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
 AML: Akute myeloische Leukämie; APL: Akute Promyelozytenleukämie; CD: *Cluster of Differentiation*; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Anforderungen an die Qualifikationen von Ärzten und Ärztinnen

MYLOTARG® sollte unter der Aufsicht eines in der Anwendung von Krebstherapeutika erfahrenen Arztes verabreicht werden.

Infrastruktur, Notfallmaßnahmen

Eine vollständige Ausrüstung zur Wiederbelebung muss unmittelbar verfügbar sein. Die Infusion von MYLOTARG® sollte unter engmaschiger klinischer Überwachung (einschließlich Puls, Blutdruck und Körpertemperatur) erfolgen.

Prämedikation

Eine Prämedikation mit einem Kortikosteroid, einem Antihistaminikum sowie Paracetamol wird 1 Stunde vor der Verabreichung empfohlen, um infusionsbedingte Symptome zu vermindern (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Es sind geeignete Maßnahmen zu treffen, um die Entwicklung einer tumorlysebedingten Hyperurikämie vorzubeugen, wie z. B. Hydratation sowie die Verabreichung von Urikostatika oder anderer Arzneimittel zur Behandlung einer Hyperurikämie (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Dosierung

MYLOTARG® sollte nur bei Patienten verwendet werden, die für eine intensive Induktionschemotherapie in Frage kommen.

Vor jeder Gabe von MYLOTARG® sollte ein Blutbild angefertigt werden. Während der Behandlung sollten die Patienten auf klinische Zeichen und Symptome einer Infektion, Blutung/Hämorrhagie oder anderer Folgen einer Myelosuppression überwacht werden. Während und nach der Behandlung sind routinemäßige klinische Kontrollen und Laborwertkontrollen angezeigt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier*Induktion*

Die empfohlene Dosis MYLOTARG® beträgt 3 mg/m²/Dosis (bis zu einem Maximum von einer 5 mg DFL), die an den Tagen 1, 4 und 7 über einen Zeitraum von 2 Stunden infundiert wird, in Kombination mit Daunorubicin 60 mg/m²/Tag, infundiert über 30 Minuten am Tag 1 bis Tag 3, sowie Cytarabin 200 mg/m²/Tag mittels kontinuierlicher Infusion am Tag 1 bis Tag 7.

MYLOTARG® sollte während einer zweiten Induktionstherapie nicht verabreicht werden.

Konsolidierung

Bei Patienten, die nach der Induktion eine CR erreichen (definiert als weniger als 5 % Blasten in einem normozellulären Knochenmark bei einer ANC von mehr als $1,0 \times 10^9$ Zellen/l sowie einer Thrombozytenzahl von $100 \times 10^9/l$ oder mehr im peripheren Blut ohne Transfusion), werden bis zu 2 Konsolidierungszyklen mit intravenösem Daunorubicin (60 mg/m² an einem Tag [erster Zyklus] bzw. zwei Tagen [zweiter Zyklus]) in Kombination mit intravenösem Cytarabin (1.000 mg/m² alle 12 Stunden, infundiert über einen Zeitraum von 2 Stunden vom Tag 1 bis Tag 4) und intravenösem MYLOTARG® (3 mg/m²/Dosis, infundiert über einen Zeitraum von 2 Stunden bis zu einer Maximaldosis von einer 5 mg DFL am Tag 1) empfohlen.

Anpassung von Dosierung und Behandlungsschema*Anpassung des Behandlungsschemas bei Hyperleukozytose*

Bei Patienten mit AML und Hyperleukozytose (Leukozytenzahl $\geq 30.000/mm^3$) wird eine Zytoreduktion 48 Stunden vor der Gabe von MYLOTARG® mittels Leukapherese, oralem Hydroxycarbamid oder Cytarabin mit oder ohne Hydroxycarbamid zur Reduktion der Anzahl WBK empfohlen.

Wenn Cytarabin mit oder ohne Hydroxycarbamid zur Reduktion der Leukozytenzahl bei Patienten mit nicht vorbehandelter, neu diagnostizierter AML mit Hyperleukozytose angewendet wird, die MYLOTARG® im Rahmen genannter Kombinationstherapie erhalten sollen, ist ein angepasstes Behandlungsschema anzuwenden (siehe Tabelle 2 der Fachinformation).

Dosisanpassung bei Nebenwirkungen

Eine Dosisanpassung von MYLOTARG® wird je nach individueller Sicherheit und Verträglichkeit empfohlen (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation). Bestimmte Nebenwirkungen können Therapieunterbrechungen oder auch die dauerhafte Beendigung der Therapie mit MYLOTARG® erfordern (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8 der Fachinformation).

Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.

Notwendige Überwachungsmaßnahmen

Weitere besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen bei Anwendung sind:

- Lebertoxizität, einschließlich VOD/SOS
- Infusionsbedingte Reaktionen (einschließlich Anaphylaxie)
- Myelosuppression
- TLS
- AML mit Hochrisiko-Zytogenetik

Im RMP sind die vorgesehenen Maßnahmen zur Sicherstellung der Arzneimittelsicherheit zusammengefasst. Wichtige identifizierte Risiken sind:

- CTCAE Grad ≥ 3 und/oder schwerwiegende Lebertoxizität inklusive aller VOD/SOS-Fälle
- Myelosuppression
- TLS
- Infusionsbedingte Reaktionen, einschließlich Anaphylaxie, vom Infusionsbeginn bis 24 Stunden nach Infusion

Wichtige potenzielle Risiken sind:

- Nierentoxizität
- Reproduktions- und Entwicklungstoxizität (Post-Exposition in Schwangerschaft und Stillzeit)
- Zweiter Primärtumor
- Neurotoxizität
- Immunogenität
- *Off-Label-Verwendung* bei pädiatrischen Patienten

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Wichtige Sicherheitsaspekte, zu denen Informationen fehlen, sind:

- Anwendung bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung
- Anwendung bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung
- Effekt auf das kardiale Reizleitungssystem

Maßnahmen zur Risikominimierung unterliegen der Routine Pharmakovigilanz und sind dem RMP zu entnehmen.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine klinischen Studien mit MYLOTARG[®] zur Erfassung von Arzneimittelwechselwirkungen durchgeführt. Verfügbare Daten aus *In-vitro*-Studien, siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation.

Weitere Informationen zur qualitätsgesicherten Anwendung sind der entsprechenden Fachinformation zu entnehmen.