

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 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 29.08.2018

Inhaltsverzeichnis

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

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	6
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: In Deutschland zugelassene Wirkstoffe im Anwendungsgebiet neu diagnostizierte AML gemäß den Angaben zu den Arzneimitteln der entsprechenden Fachinformationen	11
Tabelle 2-4: ATC-Code und Wirkmechanismus der im Indikationsgebiet zugelassenen Wirkstoffe.....	14
Tabelle 2-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	16
Tabelle 2-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	17

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 2-1: Schematische Darstellung der Struktur von Gemtuzumab Ozogamicin.	8
Abbildung 2-2: Wirkmechanismus von Gemtuzumab Ozogamicin.	9

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AcBut	4-(4'-Acetyl-phenoxy)-Buttersäure
ALL	Akute lymphatische Leukämie
AML	Akute myeloische Leukämie
ANLL	Akute nicht-lymphatische Leukämie
APL	Akute Promyelozytenleukämie
AraC	Cytarabin
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
bzw.	Beziehungsweise
CD	<i>Cluster of Differentiation</i>
d. h.	Das heißt
DMH	Dimethylhydrazin
DNR	Daunorubicin
DNS	Desoxyribonukleinsäure
EU	Europäische Union
FGFR	Fibroblasten-Wachstumsfaktor (<i>Fibroblast Growth Factor Receptor</i>)
<i>FLT3</i>	<i>Fms-Like Tyrosine Kinase 3</i> (Gen)
FLT3	<i>Fms-Like Tyrosine Kinase 3</i> (Protein)
g	Gramm
GmbH	Gesellschaft mit eingeschränkter Haftung
GSH	Glutathion
i. v.	Intravenös
IgG	Immunglobulin G
IgG4κ hP67.6	Immunglobulin G4 kappa, Klon hP67.6
inkl.	Inklusive
ITD	Interne Tandemduplikation
kDa	Kilodalton
KIT	Stammzellfaktor-Rezeptor (KIT)
KOF	Körperoberfläche
m ²	Quadratmeter

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Abkürzung	Bedeutung
mAK/mAb	Monoklonaler Antikörper (<i>Monoclonal Antibody</i>)
mg	Milligramm
NAc- γ -Calicheamicin-DMH	N-Acetyl-gamma-Calicheamicin-Dimethylhydrazid
Pgp	<i>Multidrug-Resistance-Protein-1</i>
pH	<i>Potentia hydrogenii</i>
pM	Pikomolar
p. o.	Oral (<i>per os</i>)
PZN	Pharmazentralnummer
RNS	Ribonukleinsäure
s. c.	Subkutan (<i>subcutaneous</i>)
SIGLEC	Sialinsäurebindende immunglobulinähnliche Lektine (<i>Sialic Acid-binding Immunoglobulin-like Lectins</i>)
S-Phase	Synthesephase
u. a.	Unter anderem
VEGFR2	<i>Vascular Endothelial Growth Factor Receptor 2</i>
WHO	Weltgesundheitsorganisation (<i>World Health Organization</i>)
z. B.	Zum Beispiel

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

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

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

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

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

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

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

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

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

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

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
13906222	EU/1/18/1277/001	5 mg	1 × 5 mg (Durchstechflasche mit Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung)

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

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

Gemtuzumab Ozogamicin (MYLOTARG®) wird angewendet für die Kombinationstherapie mit Daunorubicin und Cytarabin zur Behandlung von Patienten ab 15 Jahren mit nicht vorbehandelter, neu diagnostizierter CD33-positiver akuter myeloischer Leukämie (AML), ausgenommen akuter Promyelozytenleukämie (APL) (18).

Pathophysiologischer Hintergrund

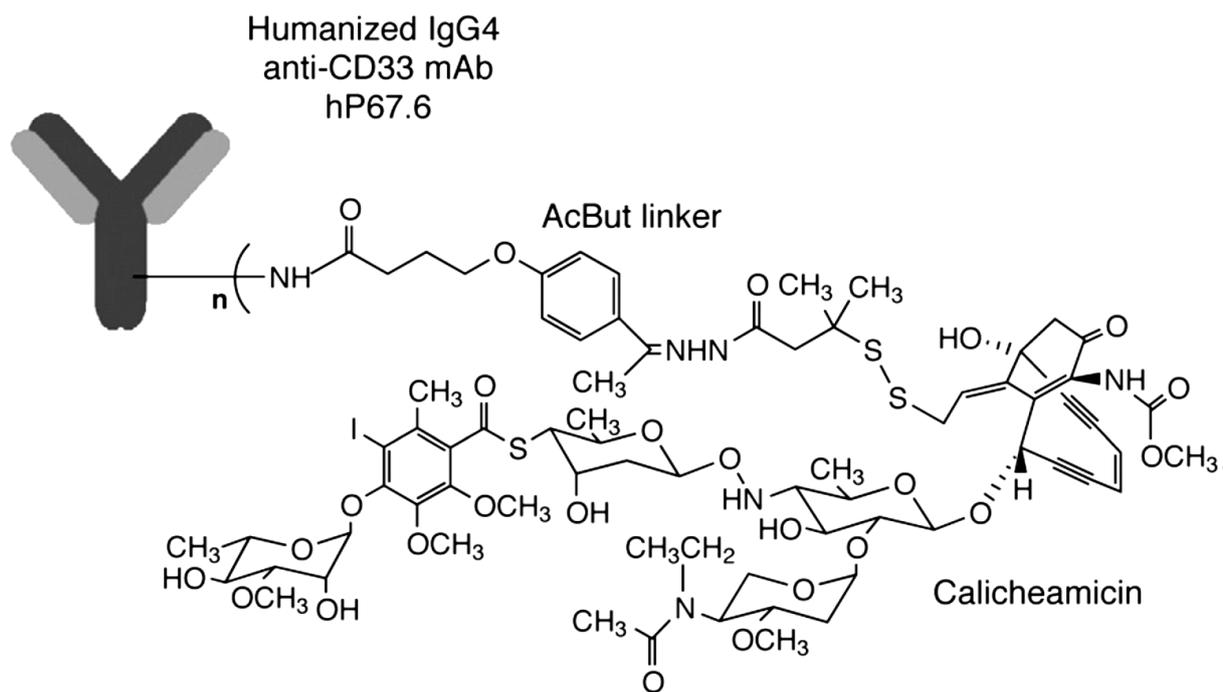
Die AML ist eine rasch fortschreitende, maligne Erkrankung blutbildender Zellen, und zwar der myeloischen Vorläuferzellen. Charakteristisch für die Erkrankung sind dabei sowohl die Differenzierungsblockade als auch die klonale Expansion entarteter myeloischer Vorläuferzellen, welche als Myeloblasten bezeichnet werden (26). Diese akkumulieren im Knochenmark und behindern die Hämatopoese (9, 26). Genexpressionsstudien und weitere neuere Analyseverfahren ermöglichen es, krankheitsspezifische Molekülstrukturen auf Myeloblasten zu identifizieren und darauf aufbauend zielgerichtete Therapien zu entwickeln. Besonders stark auf Krebszellen exprimierte Oberflächenmarker sind ein Beispiel für immunologische Zielstrukturen. Ein Oberflächenmarker, der hauptsächlich auf der Oberfläche von leukämischen Blasten bei AML-Patienten (~ 90 %) exprimiert wird und daher eine AML-spezifische Zielstruktur darstellt, ist das Antigen *Cluster of Differentiation 33* (CD33). Dieses Antigen stellt die Zielstruktur von Gemtuzumab Ozogamicin dar, welches in Kombination mit Daunorubicin und Cytarabin zur Behandlung von Patienten ab 15 Jahren mit nicht vorbehandelter, neu diagnostizierter CD33-positiver akuter myeloischer Leukämie, ausgenommen akuter Promyelozytenleukämie, indiziert ist (18).

Der Wirkmechanismus von Gemtuzumab Ozogamicin

Gemtuzumab Ozogamicin ist ein Antikörper-Wirkstoff-Konjugat mit antineoplastischer Wirkung. Das Antikörper-Wirkstoff-Konjugat weist ein Molekulargewicht von 151 bis 153 kDa auf und besteht aus zwei Hauptkomponenten: dem rekombinanten humanisierten Immunglobulin G4 kappa (IgG4κ) hP67.6, welches einen monoklonalen Antikörper (mAK) gegen CD33 darstellt, und einem Derivat des potenten Zytotoxins Calicheamicin, welches von dem Bakterium *Micromonospora echinospora* gebildet wird und zur Gruppe der Endiin-Antibiotika gehört (14).

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Diese Bakteriotoxine haben zytotoxische Eigenschaften und besitzen als molekularstrukturelles Charakteristikum ein großes Ringsystem mit zwei Dreifachbindungen, die durch eine Doppelbindung voneinander getrennt sind. Die Aminosäuresequenz des mAK von Gemtuzumab Ozogamicin ist zu 98,3 % menschlichen Ursprungs, sodass lediglich die Sequenz der antigenerkennenden Region von einem murinen Antikörper (p67.6) stammt (27). Beide Komponenten des Antikörper-Wirkstoff-Konjugats, das Zytotoxin und der mAK, sind über einen säurelabilen, biphasischen Linker kovalent verbunden. Dabei ist der Linker (*AcBut-Linker*) das Kondensationsprodukt aus 4-(4'-Acetyl-phenoxy)-Buttersäure und 3-Methyl-3-Mercapto-butanhydrazid [Dimethylhydrazid, DMH (Abbildung 2-1)]. Der mAK von Gemtuzumab Ozogamicin ist im Schnitt mit zwei bis drei Molekülen des Zytotoxins gekoppelt (27). Unter physiologischen Bedingungen, d. h. bei dem pH-Wert, der extra- und intrazellulär im Zellplasma vorliegt, ist eine solche kovalente Bindung beider Komponenten des Antikörper-Wirkstoff-Konjugats stabil (22). Unter diesen Bedingungen ist Gemtuzumab Ozogamicin therapeutisch inaktiv, da nur die freie, ungebundene Form des Calicheamicins eine zytotoxische Wirkung aufweist.

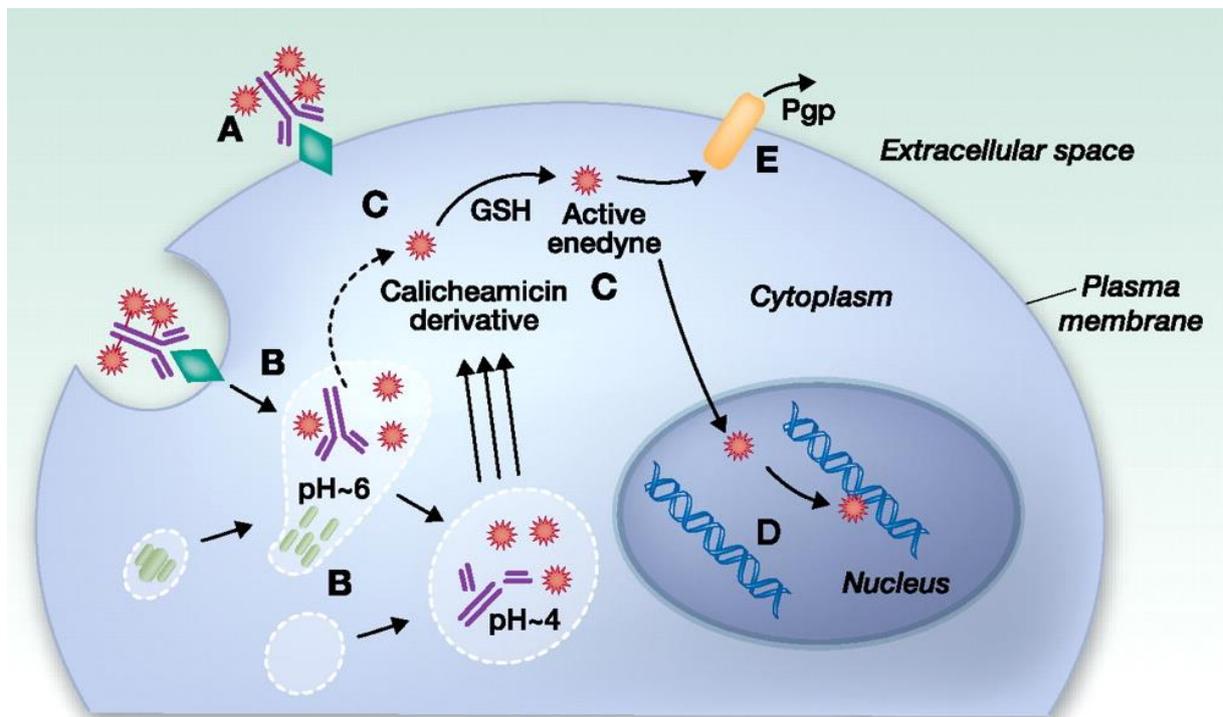


AcBut Linker = Linker aus dem Kondensationsprodukt von 4-(4'-Acetyl-phenoxy)-Buttersäure und 3-Methyl-3-Mercapto-butanhydrazid;
CD: *Cluster of Differentiation*; IgG: Immunglobulin G; mAb: monoklonaler Antikörper

Abbildung 2-1: Schematische Darstellung der Struktur von Gemtuzumab Ozogamicin.

Quelle: (16)

Das Antigen CD33, an das die Antikörperkomponente von Gemtuzumab Ozogamicin spezifisch bindet, ist ein 67-kDa großes, transmembranes Oberflächenmolekül, das zur Familie der sialinsäurebindenden immunglobulinähnlichen Lektine (*Sialic Acid-binding Immunoglobulin-like Lectins*, SIGLEC) gehört (13, 16). Dieses wird auf normalen, unreifen Zellen der myeloischen Zelllinie sowie besonders auf myeloleukämischen Blasten (> 90 %) und auf Zellen der myelomonozytären Zelllinie, aber nicht auf hämatopoetischen Stammzellen, exprimiert (9). Bindet der mAK von Gemtuzumab Ozogamicin an das CD33-Antigen der leukämischen Blasten, entsteht an der Oberfläche der malignen Zelle ein Antigen-Antikörper-Komplex (Abbildung 2-2 A). Dieser wird von der Zelle internalisiert und gelangt über den endosomal Transport zu den Lysosomen. In Lysosomen herrscht ein niedrigerer pH-Wert als im Zytoplasma (pH-Wert < 5), wodurch das NAc- γ -Calicheamicin-DMH mittels Hydrolyse vom Antikörper-Wirkstoff-Konjugat abgespalten und freigesetzt wird (Abbildung 2-2 B). Das freie Calicheamicin wird durch die Reduktion mittels intrazellulärer Thiole, wie Glutathion, aktiviert (Abbildung 2-2 C). Therapeutisch aktiv bindet es aufgrund seiner molekularstrukturellen Eigenschaften an die schmale Furche der Sekundärstruktur der Desoxyribonukleinsäure (DNS) (Abbildung 2-2 D) und induziert dort Doppelstrangbrüche, wodurch letztlich die Apoptose der leukämischen Zelle getriggert wird. Der durch *Multidrug-Resistance-Protein-1* (Pgp) vermittelte Efflux des intrazellulär freigesetzten Calicheamicin stellt in dem Zusammenhang einen möglichen Resistenzmechanismus in Leukämiezellen dar (Abbildung 2-2 E) (22).



GSH: Glutathion; Pgp: *Multidrug-Resistance-Protein-1*; pH: *Potentia hydrogenii*

Abbildung 2-2: Wirkmechanismus von Gemtuzumab Ozogamicin.

Quelle: (22)

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Durch die spezifische Bindung von Gemtuzumab Ozogamicin an CD33 und die anschließende intrazelluläre Freisetzung des Zytotoxins wird eine zielgerichtete Therapie der AML-Patienten ermöglicht. Systemische Toxizitäten werden durch die Spezifität des Antikörper-Wirkstoff-Konjugats reduziert, da das Oberflächenmodul CD33 hauptsächlich auf Myeloblasten und nicht auf hämatopoetischen Stammzellen oder Zellen anderer Gewebe exprimiert wird, Calicheamicin wirkt damit primär in myeloischen Zellen. Die therapeutische Wirksamkeit von Gemtuzumab Ozogamicin beruht ausschließlich auf der Zytotoxizität des intrazellulären, freien Zytotoxins. Der unkonjugierte anti-CD33-mAK löst keine zellvermittelte Zytotoxizität aus und hat somit keinen antineoplastischen Effekt auf CD33-negative Zellen (5, 23).

Beschreiben Sie, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. Differenzieren Sie dabei zwischen verschiedenen Anwendungsgebieten, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen ist. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Gemtuzumab Ozogamicin wurde am 18.10.2000 als Arzneimittel zur Behandlung einer seltenen Erkrankung ausgewiesen (*Orphan Designation* EU/3/00/005) (10). Im Rahmen der Zulassung wurde die *Orphan Designation* routinemäßig erneut überprüft und ist am 27.02.2018 bestätigt worden (*Market Authorisation Number* EU/1/18/1277/001) (11).

Aktuell ist in Deutschland kein weiteres Antikörper-Wirkstoff-Konjugat zur Behandlung von Patienten mit neu diagnostizierter AML zugelassen. Im genannten Indikationsgebiet ist eine Chemotherapiekombination als remissionseinleitende Induktionstherapie Behandlungsstandard. Diese Standardinduktionstherapie folgt nach dem 3+7-Schema. Dabei umfasst das Behandlungsschema die dreitägige Gabe eines Anthrazyklins/Anthracendions, wie z. B. Daunorubicin [60 mg/m² Körperoberfläche (KOF)], Idarubicin (10 bis 12 mg/m² KOF) oder Mitoxantron (10 bis 12 mg/m² KOF), gefolgt von einer sieben-tägigen Verabreichung des Antimetaboliten Cytarabin (100 bis 200 mg/m² KOF, kontinuierlich) (3, 7, 8, 12). Wenn eine Mutation des *Fms-Like Tyrosine kinase 3 (FLT3)*-Gens als interne Tandemduplikation (ITD) vorliegt oder die Tyrosinkinasedomäne betroffen ist, wird gemäß aktueller deutscher Leitlinie eine anschließende Gabe (Tag 8 bis 21) des neu zugelassenen Rezeptor-Tyrosinkinase-Inhibitors Midostaurin in der Induktionstherapie empfohlen (50 mg p. o. zweimal täglich), in der Konsolidierung kann dann die Midostaurin-Gabe (ebenfalls Tag 8 bis 21, 50 mg p. o. zweimal täglich) bei günstiger Prognose, u. a. abhängig vom genauen *FLT3*-Mutationstyp, fortgeführt werden (7, 17). Neben der Verabreichung von Anthrazyklinen und Cytarabin – und jetzt zusätzlich Midostaurin – sind im Indikationsgebiet ebenfalls Azacitidin, Decitabin und Thioguanin zugelassen (Tabelle 2-3).

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-3: In Deutschland zugelassene Wirkstoffe im Anwendungsgebiet neu diagnostizierte AML gemäß den Angaben zu den Arzneimitteln der entsprechenden Fachinformationen

Substanz	Indikationsgebiet gemäß Fachinformation
Azacitidin (VIDAZA®) (6)	Zur Behandlung von erwachsenen Patienten, die für eine Transplantation hämatopoetischer Stammzellen nicht geeignet sind und u. a. eine AML mit 20 - 30 % Blasten und Mehrlinien-Dysplasie gemäß Klassifikation der WHO oder eine AML mit > 30 % Knochenmarkblasten gemäß WHO-Klassifikation aufweisen
Cytarabin (CYTARABIN Accord®) (1)	Unter anderem Remissionseinleitung, Konsolidierung und Erhaltungstherapie akuter nichtlymphatischer Leukämien
Daunorubicin (DAUNOBLASTIN®) (19)	Bei Erwachsenen zur Remissionsinduktion bei ALL und bei AML
Decitabin (DACOGEN®) (15)	Zur Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostizierter oder sekundärer AML gemäß der Klassifikation der WHO, für die eine Standardinduktionstherapie nicht in Frage kommen
Doxorubicin (DOXORUBICIN- HYDROCHLORID Teva®) (24)	U. a. zur Behandlung akuter myeloblastischer Leukämien
Gemtuzumab Ozogamicin (MYLOTARG®) (18)	Für die Kombinationstherapie mit Daunorubicin und Cytarabin zur Behandlung von Patienten ab 15 Jahren mit nicht vorbehandelter, neu diagnostizierter CD33-positiver AML, ausgenommen APL
Idarubicin (ZAVEDOS®) (20)	Zur Remissionsinduktion und Konsolidierung bei akuten myeloischen Leukämien (AML, ANLL) im Erwachsenenalter angezeigt
Midostaurin (RYDAPT®) (17)	U. a. bei Erwachsenen mit neu diagnostizierter AML, die eine Mutation von <i>FLT3</i> aufweisen
Mitoxantron (MITOXANTRON Teva®) (25)	Indiziert bei AML des Erwachsenen in der Kombinationstherapie
Thioguanin (THIOGUANIN Aspen®) (2)	Zur Induktions- und Konsolidierungsphase der Behandlung der AML
ALL: Akute lymphatische Leukämie; AML: Akute myeloische Leukämie; ANLL: Akute nichtlymphatische Leukämie; APL: Akute Promyelozytenleukämie; CD: <i>Cluster of Differentiation</i> ; FLT3: <i>Fms-Like Tyrosine kinase 3</i> ; u. a.: Unter anderem; WHO: <i>World Health Organization</i>	

Nachfolgend werden die unterschiedlichen Wirkweisen der zugelassenen Wirkstoffe im Indikationsgebiet der neu diagnostizierten AML im Einzelnen beschrieben, die zudem in Tabelle 2-4 zusammengefasst dargestellt werden.

Azacitidin (ATC-Code: L01BC07; Handelsname: VIDAZA®) ist ein Pyrimidinanalogon und wird u. a. zur Behandlung der AML eingesetzt. Dabei wird den Patienten der Wirkstoff subkutan (*subcutaneous*, s. c.) injiziert. Die antineoplastische Wirkung von Azacitidin beruht auf mehreren Mechanismen, wie der Zytotoxizität gegen hämatopoetische Zellen im Knochenmark sowie einer Hypomethylierung der DNS. Die Zytotoxizität des Wirkstoffs basiert maßgeblich auf der Hemmung der Ribonukleinsäure (RNS)-, DNS- und Proteinbiosynthese sowie dem Einbau des Wirkstoffs in die RNS und DNS. Zellen, die nicht proliferieren, sind im Wesentlichen insensitiv gegenüber Azacitidin. Durch den Einbau des Wirkstoffs in die DNS werden die DNS-Methyltransferasen inaktiviert, was die Hypomethylierung der DNS bewirkt. Diese Demethylierung von pathophysiologisch methylierten Genen, die an der Entstehung von Krebs beteiligt sind, könnte in entarteten Zellen zur Re-Expression dieser Gene und somit zur Wiederherstellung krebssupprimierender Funktionen führen (6).

Cytarabin (ATC-Code: L01BC01; Handelsname: CYTARABIN Accord®) ist ein Pyrimidin-nukleosid-Antimetabolit. Es ist ein Isomer des Nukleosids Cytidin, welches sich von dem natürlichen DNS-Baustein Cytidin nur durch einen sterischen Austausch der Hydroxylgruppe am C2'-Atom unterscheidet. Die antineoplastische Wirkung von Cytarabin nach intravenöser (i. v.) Verabreichung beruht auf der selektiven Hemmung der DNS-Synthese nach Einbau in die DNS. Die Wirkung von Cytarabin ist von den Phasen des Zellzyklus der Zelle abhängig. Daher wirkt das Arzneimittel fast ausschließlich in der Phase der DNS-Replikation, der sogenannten Synthesephase (S-Phase) (1).

Daunorubicin (ATC-Code: L01DB02; Handelsname: DAUNOBLASTIN®) ist ein Anthrazyklin und wird als Teil einer Kombinationschemotherapie bei akuten Leukämien i. v. verabreicht. Die antineoplastische Eigenschaft von Daunorubicin beruht auf der Hemmung der RNS- und DNS-Synthese, welche durch die Interkalation des Wirkstoffs in die DNS bedingt ist, sowie der Bildung freier Radikale und im Besonderen auf der Inhibition der Topoisomerase-II-Aktivität. Die zytotoxische Wirkung von Daunorubicin wirkt hauptsächlich auf Zellen in der S-Phase des Zellzyklus, sodass nichtproliferierende, ruhende Zellen in der G₀-Phase im Wesentlichen nicht betroffen sind. Die erhöhte Expression eines membran-gebundenen Transportproteins (P-Glykoprotein), welches den Export von intrazellulärem Daunorubicin bewirkt, kann eine Resistenz gegenüber Daunorubicin hervorrufen (19).

Decitabin (ATC-Code: L01BC08; Handelsname: DACOGEN®) ist ein Pyrimidinanalogon, welches i. v. bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit neu diagnostizierter oder sekundärer AML, falls die Patienten nicht für eine Standardinduktionstherapie in Frage kommen, verabreicht wird. Wie Azacitidin handelt es sich bei Decitabin um ein Pyrimidinanalogon, welches dem Cytidin-Desoxynucleosid ähnelt. Der Wirkstoff hemmt DNS-Methyltransferasen, was zu einer Hypomethylierung der DNS führt. Dies hat die Reaktivierung von Tumorsuppressor-Genen und die Induktion der Zelldifferenzierung zur Folge, wodurch der programmierte Zelltod einleitet wird (15).

Doxorubicin (ATC-Code: L01DB01; Handelsname: DOXORUBICINHYDROCHLORID Teva®) ist ein Anthrazyklin, das bei Patienten mit AML indiziert ist. Es handelt sich hierbei um ein Zytostatikum, das an die DNS bindet und somit die DNS-Synthese und DNS-Transkription inhibiert. Dabei ist der Wirkstoff hauptsächlich während der S-Phase und der Mitose aktiv. Die Inhibierung ist jedoch auch zu anderen Phasen des Zellzyklus detektierbar (24).

Idarubicin (ATC-Code: L01DB06; Handelsname: ZAVEDOS®) ist ein Anthrazyklin, das erwachsenen AML-Patienten zur Remissionsinduktion und zur Konsolidierung i. v. appliziert wird. Die antineoplastische Wirkung von Idarubicin resultiert aus der DNS-Interkalation des Wirkstoffs sowie der Hemmung der Topoisomerase-II-Aktivität, wodurch die Nukleinsäuresynthese verhindert wird (20).

Midostaurin (ATC-Code: L01XE39; Handelsname: RYDAPT®) ist ein Tyrosinkinase-Inhibitor, welcher ein halbsynthetisches Derivat von Staurosporin, einem Alkaloid aus dem Bakterium *Streptomyces staurosporeus*, darstellt. Midostaurin gehört zur Gruppe der Multikinasehemmer und übt eine antiproliferative und proapoptotische Wirkung aus. Die Effekte beruhen auf der Hemmung verschiedener Kinasen, darunter FLT3, Stammzellfaktor-Rezeptor (KIT), Fibroblasten-Wachstumsfaktor (FGFR), *Vascular Endothelial Growth Factor Receptor 2* (VEGFR2) sowie Vertreter der Proteinkinase-C-Serin-Threonin-Kinasen. Midostaurin bindet an die katalytische Domäne dieser Kinasen und hemmt die mitogenen Signale der entsprechenden Wachstumsfaktoren, wodurch Zellzyklusarrest und Apoptose induziert werden. Midostaurin ist nur bei Erwachsenen mit neu diagnostizierter AML, die eine Mutation von *FLT3* aufweisen, zugelassen (17).

Mitoxantron (ATC-Code: L01DB06; Handelsname: MITOXANTRON Teva®) ist ein Anthrazyklin, dessen i. v.-Verabreichung in Kombination mit anderen antineoplastischen Substanzen bei der Behandlung von erwachsenen AML-Patienten angezeigt ist. Ähnlich wie die Anthrazykline Daunorubicin, Doxorubicin und Idarubicin ist Mitoxantron ein interkalierender Wirkstoff, der die DNS schädigt und durch Inhibierung der Nukleinsäuresynthese zum Zelltod führt. Zudem führt Mitoxantron zu DNS-Strangbrüchen (25).

Thioguanin (ATC-Code: L01BB03; Handelsname: THIOGUANIN Aspen®) ist ein schwefelhaltiges Purinanalogon, welches aufgrund seiner strukturellen Ähnlichkeit mit der Purinbase Guanin ein Purinantimetabolit darstellt. Das Arzneimittel inhibiert die Purinbiosynthese sowie Purinnukleotid-Interkonversionen. Zudem wird der Wirkstoff in die DNS eingebaut, was ebenfalls zur antiproliferativen Wirkung von Thioguanin beiträgt. Die Behandlung mit Thioguanin ist u. a. bei AML-Patienten zur Induktion und Konsolidierung indiziert und wird in Tablettenform verabreicht (2).

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-4: ATC-Code und Wirkmechanismus der im Indikationsgebiet zugelassenen Wirkstoffe

Substanz	ATC-Code	ATC-Gruppe	Wirkmechanismus
Azacitidin (6)	L01BC07	Pyrimidinanaloga	<u>DNS-Methyltransferase-Inhibitor</u> : Hypomethylierung der DNS sowie Hemmung der RNS-, DNS- und Proteinbiosynthese nach Einbau in Nukleinsäuren
Cytarabin (1)	L01BC01	Pyrimidinanaloga	<u>Antimetabolit</u> : Einbau in die DNS und somit Hemmung der DNS-Synthese, wirksam fast ausschließlich in der S-Phase des Zellzyklus
Daunorubicin (19)	L01DB02	Anthrazykline und verwandte Substanzen	<u>DNS-Interkalator</u> : Einbau in die DNS und Inhibition der Topoisomerase-II-Aktivität, hauptsächlich wirksam in der S-Phase des Zellzyklus
Decitabin (15)	L01BC08	Pyrimidinanaloga	<u>DNS-Methyltransferase-Inhibitor</u> : Bewirkt die Hypomethylierung der DNS und somit die Wiederherstellung krebssupprimierender Zellfunktionen
Doxorubicin (24)	L01DB01	Anthrazykline und verwandte Substanzen	<u>DNS-Interkalator</u> : Einbau in die DNS und Inhibition der Topoisomerase-II-Aktivität, hauptsächlich wirksam in der S-Phase des Zellzyklus
Gemtuzumab Ozogamicin (18)	L01XC05	Andere antineoplastische Mittel/monoklonale Antikörper	<u>Antikörper-Wirkstoff-Konjugat</u> : Antikörper-abhängige Bindung von Gemtuzumab Ozogamicin an CD33-exprimierende leukämische Zellen, Internalisierung des zytotoxischen Calicheamicins und Induktion der Apoptose dieser Zellen
Idarubicin (20)	L01DB06	Anthrazykline und verwandte Substanzen	<u>DNS-Interkalator</u> : Interkaliert mit der DNS der Zelle und inhibiert die Topoisomerase, wodurch die DNS-Synthese gehemmt wird
Midostaurin (17)	L01XE39	Andere antineoplastische Mittel/Protein-kinase-Inhibitoren	<u>Proteinkinase-Inhibitor</u> : Antiproliferative und proapoptotische Wirkung durch FLT3-Rezeptor-hemmung
Mitoxantron (25)	L01DB06	Anthrazykline und verwandte Substanzen	<u>DNS-Interkalator</u> : Interkaliert mit der DNS und bewirkt DNS-Strangbrüche, wodurch die DNS-Synthese gehemmt wird
Thioguanin (2)	L01BB03	Purinanaloga	<u>Antimetabolit</u> : Einbau in die DNS und somit Hemmung der DNS-Synthese
ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code; CD: <i>Cluster of Differentiation</i> ; DNS: Desoxyribonukleinsäure; FLT3: <i>Fms-Like Tyrosine Kinase 3</i> ; RNS: Ribonukleinsäure; S-Phase: Synthesephase			

Vergleich des Wirkmechanismus von Gemtuzumab Ozogamicin mit anderen Arzneistoffen, die derzeit bei neu diagnostizierter AML in Deutschland zugelassen sind

In Deutschland ist eine Chemotherapie die Basis der AML-Therapie (7). Derzeitiger Therapiestandard bei Erwachsenen mit neu diagnostizierter AML ist eine Standardinduktionschemotherapie, welche die Verabreichung von Zytostatika (einem Anthrazyklin und Cytarabin) im 3+7-Kombinationsschema beinhaltet (3, 7, 8, 12). Chemotherapeutika weisen im Allgemeinen ein breites Wirkungsspektrum auf und wirken unselektiv auf viele verschiedene Zellarten mit hoher Zellteilungsrate, d. h. sie wirken sowohl auf entartete als auch auf nicht entartete Körperzellen. Die Behandlung von erwachsenen AML-Patienten mit einer 3+7-Standardinduktionschemotherapie ist somit mit starken Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen, Stomatitis, Durchfall, grippeähnlichen Symptomen, Leberfunktionsstörungen höherer Infektanfälligkeit und Zytopenien assoziiert (4).

Neben unselektiv wirkenden Arzneimitteln gibt es mittlerweile Präparate, die spezifisch auf Zielstrukturen bestimmter Zellen wirken. Hierzu gehört beispielsweise Midostaurin, das verschiedene Rezeptor-Tyrosinkinasen wie FLT3, KIT, FGFR oder Proteinkinase C hemmt, die in vielen Krebsarten überexprimiert sind (17). Dabei wirkt Midostaurin sowohl auf Wildtyp- als auch auf mutierte Varianten von FLT3 sowie auf die Wildtyp- und die D816V-mutierte Form von KIT (17). Somit bindet Midostaurin zwar gezielt an bestimmte Rezeptor-Tyrosinkinasen, diese werden jedoch von einem breiten Spektrum an Zellen exprimiert. Die Zulassung gilt für Erwachsene AML-Patienten mit neu diagnostizierter AML, die eine *FLT3*-Mutation aufweisen, da Midostaurin in Kombination mit chemotherapeutischen Wirkstoffen eine Wachstumshemmung bei *FLT3*-ITD-exprimierenden AML-Zelllinien aufweist (17).

Das Antikörper-Wirkstoff-Konjugat Gemtuzumab Ozogamicin ist durch seine immunologische Komponente von herkömmlichen Chemotherapien und Midostaurin abzugrenzen. Gemtuzumab Ozogamicin richtet sich gegen CD33 auf normalen, unreifen Zellen der myeloischen Zellreihe sowie auf myeloleukämischen Blasten und Zellen der myelomonozytären Zellreihe. CD33 ist auf über 90 % der myeloischen Blasten exprimiert (16, 18, 21). Das an den mAK gebundene Toxin wird über den Rezeptor-Antikörper-Wirkstoff-Konjugat-Komplex gezielt in die leukämische Zelle transportiert. Da das Toxin erst intrazellulär frei und damit biologisch aktiv wird, eliminiert Gemtuzumab Ozogamicin gezielt entartete Zellen, sodass die Auswirkungen auf andere Zellen oder Gewebe im Vergleich zu konventionellen Chemotherapeutika wesentlich geringer sind.

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. 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, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	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)	ja	19.04.2018	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“. AML: Akute myeloische Leukämie; APL: Akute Promyelozytenleukämie; AraC: Cytarabin; CD: <i>Cluster of Differentiation</i> ; DNR: Daunorubicin			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-5 zugrunde gelegten Quellen.

Fachinformation Gemtuzumab Ozogamicin (MYLOTARG[®]) der Firma Pfizer mit dem Stand vom Juli 2018.

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-6 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.

Tabelle 2-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-6 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Nicht zutreffend.

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

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

Für Abschnitt 2.1:

Die Informationsbeschaffung für diesen Abschnitt wurde sowohl durch eine unsystematische Literaturrecherche und Freihandsuche, als auch durch die der EU-Zulassung vom 19.04.2018 zugrunde liegenden Dokumente von Pfizer erreicht. Der Wirkmechanismus von Gemtuzumab Ozogamicin wurde mittels öffentlich verfügbarer Publikationen (Primär- und Sekundärliteratur) sowie anhand der vorliegenden deutschen Fachinformation dargestellt.

Für Abschnitt 2.2:

Die Anwendungsgebiete von Gemtuzumab Ozogamicin in Deutschland wurden der deutschen Fachinformation für Gemtuzumab Ozogamicin (MYLOTARG®) entnommen (Stand Juli 2018).

2.4 Referenzliste für Modul 2

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

1. Accord Healthcare Ltd. (Accord). Fachinformation: Cytarabin Accord 100 mg/ml Injektions-/Infusionslösung. November 2014.
2. Aspen Pharma Trading Ltd. (Aspen). Fachinformation Thioguanin-Aspen 40 mg Tabletten. Mai 2017.
3. British Committee for Standards in Haematology (BCSH). Guidelines on the management of acute myeloid leukaemia in adults. British journal of haematology. 2006;135(4):450-74.
4. Buckley SA, Othus M, Vainstein V, Abkowitz JL, Estey EH, Walter RB. Prediction of adverse events during intensive induction chemotherapy for acute myeloid leukemia or high-grade myelodysplastic syndromes. American journal of hematology. 2014;89(4):423-8.
5. Caron PC, Dumont L, Scheinberg DA. Supersaturating infusional humanized anti-CD33 monoclonal antibody HuM195 in myelogenous leukemia. Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research. 1998;4(6):1421-8.
6. Celgene Europe Ltd. (Celgene). Fachinformation VIDAZA® 45 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Injektionssuspension. Mai 2017.
7. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO). Akute Myeloische Leukämie (AML): Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. 2018 [07.05.2018]. Abrufbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/akute-myeloische-leukaemie-aml/>.
8. Döhner H, Estey EH, Amadori S, Appelbaum FR, Buchner T, Burnett AK, et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. Blood. 2010;115(3):453-74.
9. Ehninger A, Kramer M, Rollig C, Thiede C, Bornhauser M, von Bonin M, et al. Distribution and levels of cell surface expression of CD33 and CD123 in acute myeloid leukemia. Blood cancer journal. 2014;4:e218.
10. European Commission (EC). ENTSCHEIDUNG DER KOMMISSION vom 18. Oktober 2000 über die Ausweisung des Arzneimittels Gemtuzumab ozogamicin als Arzneimittel für seltene Leiden 2000.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

11. European Commission (EC). Commission implementing decision of 19.4.2018 granting marketing authorisation under Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council for "Mylotarg - gemtuzumab ozogamicin", an orphan medicinal product for human use. 2018.
12. Fey MF, Buske C, Group EGW. Acute myeloblastic leukaemias in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2013;24 Suppl 6:vi138-43.
13. Freeman SD, Kelm S, Barber EK, Crocker PR. Characterization of CD33 as a new member of the sialoadhesin family of cellular interaction molecules. *Blood*. 1995;85(8):2005-12.
14. Giles F, Estey E, O'Brien S. Gemtuzumab ozogamicin in the treatment of acute myeloid leukemia. *Cancer*. 2003;98(10):2095-104.
15. Janssen-Cilag International NV (Janssen). Fachinformation Dacogen® 50 mg/ml Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. August 2017.
16. Laszlo GS, Estey EH, Walter RB. The past and future of CD33 as therapeutic target in acute myeloid leukemia. *Blood reviews*. 2014;28(4):143-53.
17. Novartis Pharma. Fachinformation Rydapt® 25 mg Weichkapseln November 2017.
18. Pfizer Europe MA EEIG (Pfizer). Fachinformation Mylotarg® 5 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Juli 2018.
19. Pfizer Pharma PFE GmbH (Pfizer). Fachinformation Daunoblastin® 20 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Infusions- oder Injektionslösung. Juni 2016.
20. Pfizer Pharma PFE GmbH (Pfizer). Fachinformation Zavedos® 5 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung. Juni 2016.
21. Pollard JA, Alonzo TA, Loken M, Gerbing RB, Ho PA, Bernstein ID, et al. Correlation of CD33 expression level with disease characteristics and response to gemtuzumab ozogamicin containing chemotherapy in childhood AML. *Blood*. 2012;119(16):3705-11.
22. Ricart AD. Antibody-drug conjugates of calicheamicin derivative: gemtuzumab ozogamicin and inotuzumab ozogamicin. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2011;17(20):6417-27.
23. Scheinberg DA, Lovett D, Divgi CR, Graham MC, Berman E, Pentlow K, et al. A phase I trial of monoclonal antibody M195 in acute myelogenous leukemia: specific bone marrow targeting and internalization of radionuclide. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1991;9(3):478-90.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

24. TEVA GmbH (TEVA). Fachinformation Doxorubicinhydrochlorid TEVA[®] 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Mai 2016.
25. TEVA GmbH (TEVA). Fachinformation Mitoxantron TEVA[®] 2 mg/ml Injektionslösung. November 2016.
26. Thol F, Schlenk RF. Gemtuzumab ozogamicin in acute myeloid leukemia revisited. Expert opinion on biological therapy. 2014;14(8):1185-95.
27. Walter RB, Appelbaum FR, Estey EH, Bernstein ID. Acute myeloid leukemia stem cells and CD33-targeted immunotherapy. Blood. 2012;119(26):6198-208.