

**Dossier zur Nutzenbewertung
gemäß § 35a SGB V**

Liposomales Daunorubicin und Cytarabin (VYXEOS®)

Jazz Pharmaceuticals

Modul 1

Erwachsene mit neu diagnostizierter, therapiebedingter akuter myeloischer Leukämie (t-AML) oder AML mit myelodysplastischen Veränderungen (AML-MRC)

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	5
1.1 Administrative Informationen.....	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	8
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	9
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	11
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	19
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	22
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	27

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	6
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	7
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	8
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	8
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	9
Tabelle 1-8: Wichtigste Ergebnisse der Endpunkte Mortalität und Morbidität der Studie CLTR0310-301	12
Tabelle 1-9: Wichtigste Ergebnisse der unerwünschten Ereignisse der Studie CLTR0310-301	14
Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	20
Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	21
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	23
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	24
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	25
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	26
Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	26

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Abs.	Absatz
AML	Akute myeloische Leukämie
AML-MRC	Akute myeloische Leukämie mit myelodysplastischen Veränderungen
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CR	komplette Remission
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HR	Hazard Ratio
ITT	Intention To Treat
KI	Konfidenzintervall
m ²	Quadratmeter
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
OR	Odds Ratio
p	Wahrscheinlichkeit
RR	Risk Ratio
sAML	Sekundäre Akute myeloische Leukämie
SGB	Sozialgesetzbuch
SOK	System-Organklasse
SUEs	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
SZT	Stammzelltransplantation
t-AML	Therapiebedingte Akute Myeloische Leukämie
UEs	Unerwünschte Ereignisse
vs.	versus

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.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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:	Jazz Pharmaceuticals Germany GmbH
Anschrift:	Grillparzerstr. 18 81675 München

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

Name:	Christian Hinz
Position:	General Manager DACH & Poland
Adresse:	Grillparzerstr. 18 81675 München
Telefon:	089 41109668
Fax:	089 41109661
E-Mail:	christian.hinz@jazzpharma.com julia.kleylein-sohn@jazzpharma.com

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Jazz Pharmaceuticals Germany GmbH
Anschrift:	Grillparzerstr. 18 81675 München

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:	Liposomales Daunorubicin und Cytarabin
Handelsname:	VYXEOS®
ATC-Code:	L01XY01

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)

Vyxeos (CPX-351) ist zur kurativen Behandlung von Erwachsenen mit neu diagnostizierter, therapiebedingter akuter myeloischer Leukämie (t-AML) oder AML mit myelodysplastischen Veränderungen (AML-MRC), indiziert. Es ist das erste zugelassene Produkt im zugelassenen Anwendungsgebiet, welches Daunorubicin und Cytarabin innerhalb einer speziellen liposomalen Formulierung vereint. CPX-351 ermöglicht eine zielgerichtete Aufnahme und kontrollierte Freisetzung der Wirkstoffe in den leukämischen Zellen. Dies unterscheidet CPX-351 von der seit 40 Jahren weitgehend unveränderten Standard-Induktionschemotherapie, bei der die freie Kombination von Daunorubicin und Cytarabin zu einer schnellen Elimination beider Wirkstoffe aus dem Knochenmark führt und die Veränderung des molaren Verhältnisses den Verlust eines optimalen antileukämischen Effekts zur Folge haben kann. Intakte CPX-351-Liposomen werden hingegen im Knochenmark bevorzugt von Leukämiezellen in einem aktiven Prozess aufgenommen. Intrazellulär werden Daunorubicin und Cytarabin in einem molaren Verhältnis von 1:5 in den Tumorzellen freigesetzt, so dass die Medikamente ihre maximale synergistische Wirkung entfalten können und ein verbessertes Abtöten der Tumorzellen erfolgt. CPX-351 persistiert länger im Plasma und im Knochenmark und das synergistische molare Verhältnis (1:5) von Daunorubicin und Cytarabin wird bis zu 24 Stunden beibehalten. Dies ermöglicht eine im Vergleich zur Standardchemotherapie (7+3) verkürzte Applikation.

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
Vyxeos ist für die Behandlung von Erwachsenen mit neu diagnostizierter, therapiebedingter akuter myeloischer Leukämie (t-AML) oder AML mit myelodysplastischen Veränderungen (AML-MRC) indiziert.	23.08.2018	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

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.

Entfällt, da es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan drug) handelt.

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	
		Entfällt

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

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

Auf Basis der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rats vom 16. Dezember 1999 hat CPX-351 im Jahr 2012 durch die EMA für die Indikation AML den Status eines „Arzneimittels zur Behandlung eines seltenen Leidens“ (Orphan Drug) erhalten. Der Orphan drug-Status wurde seitens der EMA am 28. Juni 2018 im Rahmen der „positive Opinion“ durch das zuständige Komitee und mit der Zulassung vom 23.08.2018 bestätigt. Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen in diesen Fällen durch die Zulassung als belegt. Eine zweckmäßige Vergleichstherapie ist nicht zu benennen, sofern der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 50 Millionen Euro nicht überstiegen hat. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf Grundlage der für die Zulassung relevanten Studien festgestellt.

Als Vergleichstherapie, in der für die Zulassung relevanten randomisiert kontrollierten Phase 3 Studie CTLR0310-301, wurde folgende Standardtherapie zur Behandlung der Kontrollgruppe eingesetzt:

Eine Induktionschemotherapie:

1. Induktion: Cytarabin (100 mg/m^2 Körperoberfläche/Tag) an Tag 1 bis 7 in Kombination mit Daunorubicin (60 mg/m^2 Körperoberfläche/Tag) an Tag 1 bis 3; 7+3 Schema.
2. Induktion: Cytarabin (100 mg/m^2 Körperoberfläche/Tag) an Tag 1 bis 5 in Kombination mit Daunorubicin (60 mg/m^2 Körperoberfläche/Tag) an Tag 1 und 2; 5+2 Schema.

gefolgt von einer Konsolidierungstherapie:

1. Konsolidierung und 2. Konsolidierung (optional) Cytarabin (100 mg/m^2 Körperoberfläche/Tag) an Tag 1 bis 5 in Kombination mit Daunorubicin (60 mg/m^2 Körperoberfläche/Tag) an Tag 1 und 2; 5+2 Schema.

Patienten konnten nach Maßgabe des Arztes und in Abhängigkeit des Gesundheitsstatus eine allogene Stammzelltransplantation (SZT) erhalten.

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 Nutzens und des Zusatznutzen von CPX-351 erfolgt auf Basis der Zulassungsstudie. In der Phase III-Studie an 60-75-jährigen Patienten mit neu diagnostizierter, therapiebedingter akuter myeloischer Leukämie (t-AML) oder AML mit myelodysplastischen Veränderungen (AML-MRC) wurde die Effektivität von CPX-351 gegenüber der Standardtherapie aus Cytarabin und Daunorubicin in freier Kombination gemäß dem 7-3 Schema verglichen. CPX-351 zeigte gegenüber der Vergleichstherapie eine signifikant bessere Wirksamkeit beim primären Endpunkt „overall survival (OS)“ und signifikante Vorteile beim „event free survival (EFS)“ und bei der Remission. Die mediane Überlebenszeit (OS) in der ITT-Population unter einer Therapie mit CPX-351 betrug 9,56 Monate im Vergleich zur 7+3-Standardtherapie mit 5,95 Monaten (HR: 0,69, 95% KI: 0,52, 0,90 Monate, $p=0,005$ zweiseitig). Patienten, die mit CPX-351 behandelt wurden, zeigten darüber hinaus eine signifikante Verlängerung des ereignisfreien Überlebens (EFS), definiert als Zeit bis zum Ausbleiben eines Therapieansprechens, Auftreten eines Rezidivs oder Tod jedweder Ursache. Das mediane ereignisfreie Überleben in der ITT-Population unter CPX-351 betrug 2,53 Monate vs. 1,31 Monate (HR: 0,74 [95% KI: 0,58, 0,96], $p=0,021$); Patienten mit Stammzelltransplantation wurden zensiert. Im Hinblick auf das klinische Ansprechen zeigte CPX-351 versus Vergleichstherapie eine signifikant erhöhte Wahrscheinlichkeit (OR: 1,77; 95 % KI: 1,11, 2,81). Der Anteil Patienten, die auf die Induktionstherapie mit oder ohne hämatologische Erholung (CR+CRi) reagierten, war unter CPX-351 statistisch signifikant höher als unter der 7+3-Standardchemotherapie (47,7% vs. 33,3%, $p=0,016$). Hinsichtlich der Endpunkte medianes OS, EFS sowie CR+CRi ist der positive Behandlungseffekt von CPX-351 unabhängig von Alter und AML-Subtyp, da sich für die stratifizierten Subgruppen keine signifikante Interaktion gezeigt hat.

Des Weiteren war der Anteil der CPX-351-behandelten Patienten, die eine potentiell kurative Stammzelltransplantation (SZT) erhielten höher als der Anteil der Patienten, die mit dem 7+3 Schema behandelt wurden (34% vs. 25%, ITT, OR: 1,54, 95 % KI: 0,92, 2,56; $p=0,049$ einseitig). Eine explorative Landmark-Analyse des Überlebens zum Zeitpunkt der Transplantation für die SZT-Patienten zeigte ein signifikant erhöhtes Gesamtüberleben für

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

CPX-351 (HR: 10,25; 95% KI: 6,21, 16,69, p=0,0046). Dies deutet darauf hin, dass CPX-351 eine effektive Brücke zu einer erfolgreichen Transplantation darstellen kann.

Tabelle 1-8: Wichtigste Ergebnisse der Endpunkte Mortalität und Morbidität der Studie CLTR0310-301

Studie CTLR0310-301	CPX-351 vs. 7+3-Standardchemotherapie				
Endpunkte	CPX-351 Zeit (Monate)	7+3 Zeit (Monate)	Effektschätzer [95% KI]	p-Wert einseitig (zweiseitig post-hoc ^c)	Zusatznutzen
Mortalität					
Gesamtüberleben (ITT)	9,56	5,95	HR 0,69 [0,52, 0,90]	0,003 (0,005) ^a	↑
Gesamtüberleben zensiert nach SZT (ITT)	7,75	5,55	HR 0,81 [0,60, 1,09]	0,082 (0,165) ^a	↔
Gesamtüberleben ab dem Zeitpunkt der Stammzelltransplantation (Landmark-Analyse)	Median nicht erreicht	10,25	HR 10,25 [6,21, 16,69]	0,0046 ^a	↑
Morbidität (ITT)					
Ereignisfreies Überleben	2,53	1,31	HR 0,74 [0,58, 0,96]	0,011 (0,021) ^a	↑
Ereignisfreies Überleben zensiert nach SZT	2,50	1,31	HR 0,74 [0,56, 0,97]	0,014 (0,028) ^a	↑
Remissionsdauer bzw. krankheitsfreies Überleben	6,93	6,11	HR 0,77 [0,47, 1,26]	0,147 (0,294) ^a	↔
Endpunkte	CPX-351 Patienten n (%)	7+3 Patienten n (%)	Effektschätzer [95% KI]	p-Wert einseitig (zweiseitig post-hoc ^c)	Zusatznutzen
Komplettremission nach der Induktion (CR)	57 (37,3)	40 (25,6)	OR 1,69 [1,03, 2,78]	0,020 ^b	↑
Komplettremission mit und ohne vollständige Erholung nach der Induktion (CR + CRi)	73 (47,7)	52 (33,3)	OR 1,77 [1,11, 2,81]	0,008 ^b	↑
Rate der Stammzellempfänger	52 (34)	39 (25)	OR 1,54 [0,92, 2,56]	0,049 ^b (0,097) ^a	↑
a: Stratifizierter Log-Rank-Test.					
b: Einseitiger Mantel-Haenszel-Test stratifiziert nach Alter und AML-Typ.					
c: Mit der zweiseitigen Signifikanztestung wurde einer Auflage der EMA entsprochen.					

Hinsichtlich der Häufigkeit und Schwere von Nebenwirkungen waren beide Studienarme vergleichbar. Alle Patienten erlebten, wie bei einer intensiven Chemotherapie zu erwarten, mindestens ein unerwünschtes Ereignis (UE), die Inzidenz von Grad 3-5 UEs (92% vs. 91%)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

lag in einer ähnlichen Größenordnung. Signifikant mehr Patienten sind unter 7+3 Standardtherapie im Vergleich zu CPX-351 verstorben (RR 0,82 [95% KI 0,72, 0,93]). Unter Berücksichtigung der längeren medianen Behandlungsphase der CPX-351-Patienten und dem damit längeren Zeitraum für die Meldung von Nebenwirkungen betrug die mittlere Rate der Nebenwirkungen pro Patientenjahr 75,68 bei CPX-351 gegenüber 87,22 bei 7+3.

Die Inzidenz schwerwiegender UEs (SUEs) ist signifikant häufiger unter CPX-351 als unter 7+3-Chemotherapie, wobei dieser Endpunkt als potenziell verzerrt angesehen wird, da auch verlängerte Krankenhausaufenthalte als SUE angegeben werden. Aufgrund der zielgerichteten/bevorzugten Wirkung von CPX-351 im Knochenmark, war die Erholungsphase nach Myelosuppression in der ITT-Population im Median 9 Tage länger bei den Neutrophilen und 5 Tage länger bei den Thrombozyten unter CPX-351 im Vergleich zu 7+3 (CSR Table 12). Gleichzeitig war die Behandlungsphase unter CPX-351 aufgrund der besseren Wirksamkeit im Median um 21 Tage länger als unter 7+3, so dass eine größere Chance für das Auftreten unerwünschter Ereignisse bestand (CSR Table 13). Da die Studie nur in Einzelfällen aufgrund eines UEs abgebrochen werden musste (gesamt n=5, 1,6%), erscheinen die schweren und schwerwiegenden UEs kontrollierbar.

Das Nebenwirkungsprofil von CPX-351 entsprach dem für eine zytotoxische Therapie bzw. Daunorubicin und Cytarabin zu erwartenden Profil. Als antizipierte UEs waren Infektionen, Blutungsereignisse sowie kardiale und gastrointestinale Nebenwirkungen im Studienprotokoll vordefiniert. Die Raten schwerer (Grad 3-5) Infektionen und parasitärer Erkrankungen, Herzerkrankungen und Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts nach Systemorganklasse (SOK) unterschieden sich im Gruppenvergleich nicht.

Grad 3-5 UEs auf Ebene der Preferred Terms unterschieden sich ebenfalls, von wenigen Ausnahmen abgesehen, im Gruppenvergleich nicht. Ausnahmen bildeten die Grad 3-5 Hypotonie und Bakteriämie, die unter CPX-351 häufiger auftraten. Allerdings war die Fallzahl der Hypotonien (n=9) sehr niedrig und die Mehrzahl der Ereignisse waren UE Grad 3 Ereignisse. Die Inzidenz der Grad 1 und 2 Hypotonie war unter 7+3 leicht erhöht.

Hinsichtlich der Bakteriämien, meist vom Grad 3, zeigte sich, dass der Nachteil von CPX-351 aus der Kodierung der unspezifischen im Unterschied zu den erregerspezifischen Bakteriämien resultiert. Erregerspezifische Bakteriämien wurden unter 7+3 häufiger angegeben, während die Bakteriämie häufiger unter CPX-351 erscheint. Auf der SOK-Ebene zeigen sich keine Unterschiede bei den Infektionen.

Lymphopenien (Grad 3-5) traten unter CPX-351 und 7+3 nicht signifikant unterschiedlich auf. Allerdings waren unter CPX-351 Lymphopenien vom Grad 3 signifikant häufiger, während signifikant mehr potentiell lebensbedrohliche Lymphopenien (Grad 4) in der 7+3 Kontrollgruppe zu beobachten waren (Modul 4, Tabelle 4.46).

Zusammenfassend zeigt sich unter CPX-351 eine erhöhte Wirksamkeit bei vergleichbarem Sicherheitsprofil zu der 7+3 Standardtherapie. Insbesondere wurden bisher keine signifikanten kardialen Toxizitätssignale beobachtet.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: Wichtigste Ergebnisse der unerwünschten Ereignisse der Studie CLTR0310-301

Studie CTLR0310-301	CPX-351 N=153	7+3-Chemo- therapie N=151	Behandlungseffekt (CPX-351 vs. 7+3 Chemotherapie)	
Endpunkte	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)	Effektschätzer [95% KI]	p-Wert zweiseitig ^a
Unerwünschte Ereignisse (beschränkt auf zusammenfassende Endpunkte, UEs per SOK, vordefinierte UEs von besonderem Interesse und im Gruppenvergleich signifikante Grad 3-5 UEs und SUEs)				
Patienten mit UE	153 (100)	151 (100)	RR 1 [0,97, 1,03]	1
Patienten mit schweren UEs (Grad 3-5):	141 (92)	137 (91)	RR 1,02 [0,94, 1,1]	0,687
Grad 3	85 (56)	92 (61)	RR 0,91 [0,75, 1,11]	0,355
Grad 4	25 (16)	16 (11)	RR 1,54 [0,86, 2,77]	0,179
Grad 5 (Tod)	31 (20)	29 (19)	RR 1,06 [0,67, 1,66]	0,886
Patienten mit SUE	90 (59)	65 (43)	RR 1,37 [1,09, 1,72]	0,008
Patienten mit UEs, die zum Studienabbruch führen	3 (2,0)	2 (1,3)	RR 1,48 [0,25, 8,74]	0,8104
Tod innerhalb von 1-60 Tagen in Zusammenhang mit UE	13 (8,5)	12 (7,9)	RR 1,07 [0,50, 2,27]	1
Tod während der Behandlung	12 (7,8)	17 (11,3)	RR 0,7 [0,35, 1,41]	0,335
Tod gesamt	106 (69,3)	128 (84,8)	RR 0,82 [0,72, 0,93]	0,002
Inzidenz von Grad 3-5 UEs pro SOK (mindestens 5% der Patienten)				
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	105 (69)	108 (72)	RR 0,96 [0,83, 1,11]	0,618
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	84 (55)	77 (51)	RR 1,08 [0,87, 1,33]	0,566
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	38 (25)	42 (28)	RR 0,89 [0,61, 1,30]	0,603
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	33 (22)	36 (24)	RR 0,91 [0,6, 1,37]	0,682
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	23 (15)	25 (17)	RR 0,91[0,54, 1,53]	0,755
Untersuchungen	24 (16)	20 (13)	RR 1,19 [0,68, 2,05]	0,626
Gefäßerkrankungen	28 (18)	16 (11)	RR 1,73 [0,98, 3,06]	0,072
Herzerkrankungen	17 (11)	21 (14)	RR 0,8 [0,44, 1,45]	0,492
Erkrankungen des Nervensystems	18 (12)	13 (8,6)	RR 1,37 [0,7, 2,7]	0,449
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	14 (9,2)	8 (5,3)	RR 1,73 [0,75, 4]	0,268
Psychiatrische Erkrankungen	8 (5,2)	13 (8,6)	RR 0,61 [0,23, 1,42]	0,267

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie CTLR0310-301	CPX-351 N=153	7+3-Chemo- therapie N=151	Behandlungseffekt (CPX-351 vs. 7+3 Chemotherapie)	
Endpunkte	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)	Effektschätzer [95% KI]	p-Wert zweiseitig ^a
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	8 (5.2)	9 (6.0)	RR 0,88 [0,35, 2,21]	0,808
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	8 (5.2)	8 (5.3)	RR 0,99 [0,38, 2,56]	1
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	9 (5.9)	7 (4.6)	RR 1,23 [0,49, 3,32]	0,798
Inzidenz UEs von Grad 3-5 bei mind. 5% der Patienten nach Preferred Term				
Gesamt	141 (92)	137 (91)	RR 1,02 [0,94, 1,1]	0,687
Febrile Neutropenie	104 (68)	107 (71)	RR 0,96 [0,83, 1,12]	0,620
Pneumonie	30 (20)	22 (15)	RR 1,35 [0,81, 2,23]	0,287
Hypoxie	20 (13)	23 (15)	RR 0,86 [0,49, 1,5]	0,624
Hypertonie	16 (10)	8 (5,3)	RR 1,97 [0,87, 4,48]	0,135
Sepsis	14 (9,2)	11 (7,3)	RR 1,26 [0,59, 2,68]	0,677
Respiratorische Insuffizienz	11 (7,2)	10 (6,6)	RR 1,09 [0,48, 2,48]	1
Ermüdung (Fatigue)	11 (7,2)	9 (6,0)	RR 1,21 [0,52, 2,83]	0,818
Bakteriämie	15 (9,8)	3 (2,0)	RR 4,94 [1,46, 16,71]	<i>0,006</i>
Hypotonie	9 (5,9)	1 (0,7)	RR 8,88 [1,14, 69,27]	<i>0,020</i>
Auswurfraction verkleinert	8 (5,2)	8 (5,3)	RR 0,99 [0,38, 2,56]	1
Lungenödem	4 (2,6)	8 (5,3)	RR 0,49 [0,15, 1,61]	0,255
Diarrhoe	2 (1,3)	8 (5,3)	RR 0,25 [0,05, 1,14]	0,060
Delirium	3 (2,0)	8 (5,3)	RR 0,37 [0,10, 1,37]	0,137
a: Zweiseitige p-Werte mittels Fisher Exact Test. p-Wert kursiv entspricht Nachteil von CPX-351 p-Wert fett entspricht Vorteil von CPX-351				

Geben Sie in Tabelle 1-10 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)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	t-AML und AML-MRC	Ja (beträchtlich)
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		
b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

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)

Hochrisiko AML Patienten mit t-AML oder AML-MRC haben unabhängig vom Alter eine schlechte Prognose. Die chemotherapeutische Standardtherapie für diese Patientengruppe ist seit mehr als 40 Jahren unverändert. Mit CPX-351 konnte erstmalig ein neues Arzneimittel einen Überlebensvorteil bei der Hochrisiko AML Population zeigen. Der Zusatznutzen von CPX-351 wird aufgrund des signifikanten Überlebensvorteils als beträchtlich eingestuft. Das Nebenwirkungsprofil von CPX-351 entspricht weitgehend dem der Standardtherapie. Da es sich bei CPX-351 um ein Orphan Drug handelt, gilt der medizinische Zusatznutzen gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V bereits durch die Zulassung als belegt.

Die Aussagekraft der der Bewertung zugrundeliegenden randomisierten Phase III-Studie von CPX-351 ist grundsätzlich hoch, da die Studienqualität hoch ist und die herangezogenen patientenrelevanten Endpunkte trotz des offenen Studiendesigns als valide anzusehen sind. Die Studie ist damit für eine Beurteilung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens uneingeschränkt geeignet. Ein mögliches Verzerrungspotenzial wird ggf. bei den Nebenwirkungen angenommen.

Aus den Resultaten der CLTR0310-301-Studie ergibt sich ein beträchtlicher patientenrelevanter Zusatznutzen von CPX-351 zur Behandlung mit neu diagnostizierter, therapiebedingter akuter myeloischer Leukämie (t-AML) oder AML mit myelodysplastischen Veränderungen (AML-MRC). Ein beträchtlicher Zusatznutzen liegt vor, wenn eine gegenüber der Vergleichstherapie bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne von § 2 Absatz 3 erreicht wird, u.a. eine moderate Verlängerung der Lebensdauer. Der Schwellenwert zur Feststellung eines beträchtlichen Ausmaßes für die Zielgröße Gesamtüberleben liegt laut IQWiG Methodenpapier 5.0 zwischen 0,85 und 0,95. Das Gesamtüberleben mit CPX-351 fällt mit einem HR: 0.69 [0,52, 0,90], p=0,005 genau in

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

diesen Bereich. Die CPX-351-Therapie verlängert die mediane Überlebenszeit um 3,6 Monate und vermindert das Mortalitätsrisiko signifikant um 31% gegenüber der 7+3-Standardchemotherapie. Bedenkt man, dass es sich bei den behandelten Patienten um eine Population mit sehr schlechter Prognose handelt, bei der die mediane Überlebenszeit nach intensiver Chemotherapie lediglich 5,4 Monate beträgt, ist der Effekt von CPX-351 auf das Gesamtüberleben als klinisch relevant zu bewerten.

Der Überlebensvorteil zugunsten von CPX-351 gegenüber der Standard-Chemotherapie war bei Stammzellempfängern besonders deutlich. Es zeigte sich darüber hinaus ein Trend beim Überleben zugunsten von CPX-351, wenn die Patienten zum Zeitpunkt der Stammzelltransplantation zensiert wurden; CPX-351 verminderte das Mortalitätsrisiko um 19%. Eine explorative Analyse des Überlebens ab dem Zeitpunkt der Transplantation für die SZT-Patienten zeigte ein signifikant erhöhtes Gesamtüberleben für CPX-351. Dies deutet darauf hin, dass CPX-351 eine effektive Brücke zu einer erfolgreichen Transplantation darstellen kann. Da eine SZT für die Patienten Aussicht auf Heilung bedeutet, ist sie als Teil des therapeutischen Gesamtkonzepts als bedeutsam für den klinischen Versorgungsalltag anzusehen und für die Patienten prognostisch von erheblicher Bedeutung.

Zusätzlich zu diesem mortalitätsbezogenen Zusatznutzen liegt ein medizinischer Zusatznutzen in Bezug auf die Morbidität vor. Da das ereignisfreie Überleben einen kombinierten Endpunkt aus Mortalität und Zeit bis zum primären Therapieversagen und Rezidiv darstellt und die Grundlage für Therapieentscheidungen bildet, wird dieser Endpunkt wie auch der Endpunkt der Komplettremission als bedeutender patientenrelevanter Wirksamkeitsendpunkt betrachtet. Die Ergebnisse der sekundären Endpunkte ereignisfreies Überleben und Rate der Komplettremissionen bestätigen die Wirksamkeit von CPX-351 gegenüber der Standard-Chemotherapie und zeigen einen signifikant positiven Behandlungseffekt von CPX-351 verglichen mit der konventionellen Chemotherapie.

Die Nebenwirkungen von CPX-351 entsprechen dem bekannten Nebenwirkungsprofil von Daunorubicin und Cytarabin und es ergeben sich keine Hinweise auf bislang unbekannte UEs. Alle Patienten entwickelten ungeachtet der Gruppenzuteilung mindestens ein UE. Es verstarben signifikant mehr Patienten unter 7+3 Standardtherapie als unter CPX-351. Im Falle der Bakteriämie, bei der der Unterschied lediglich im ersten Induktionszyklus auftritt, ist auf Ebene der SOK kein signifikanter Unterschied mehr festzustellen, da die erregerspezifischen Bakteriämien auf der SOK-Ebene berücksichtigt werden. Hinsichtlich der Inzidenz von schwerwiegenden UEs (SUEs) ist zu berücksichtigen, dass der Endpunkt potentiell hoch verzerrt ist, da in der vorliegenden Operationalisierung auch Ereignisse erfasst werden, die nicht durch ein UE bedingt sind, wie z.B. ein verlängerter Krankenhausaufenthalt. Da die Studie nur in Einzelfällen aufgrund eines UEs abgebrochen werden musste (gesamt n=5, 1,6%), sind auch die schweren und schwerwiegenden UEs bei der Mehrzahl der Patienten kontrollierbar.

Zusammenfassend liegt bei CPX-351 ein beträchtlicher Zusatznutzen in Bezug auf den patientenrelevanten Endpunkt Gesamtüberleben sowie ein mit der Standardtherapie vergleichbares Nebenwirkungsprofil vor. Die durch CPX-351 erreichte deutliche

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Verbesserung des therapielevanten Nutzens mit hoher Ergebnissicherheit für die gesamte Zulassungspopulation lässt auf einen beträchtlichen medizinische Zusatznutzen von CPX-351 im Vergleich zur 7+3-Standardtherapie schließen.

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 setzt sich aus neu diagnostizierten, erwachsenen Patienten mit Hochrisiko AML zusammen. Diese umfasst die therapiebedingte AML (t-AML) und die AML mit myelodysplastischen Veränderungen (AML-MRC). Das mediane Erkrankungsalter der AML-MRC für Männer liegt bei 70,1 Jahren und für Frauen bei 69,9 Jahren. Bei der t-AML liegt es bei 72,6 Jahren bei Männern und bei 68,6 Jahren bei Frauen.

Die AML ist eine ernste und lebensbedrohliche Erkrankung, an der unbehandelte Patienten im Median nach zwei Monaten versterben. Bei Diagnose können Patienten bereits schwer erkrankt sein. Bei der klinischen Symptomatik stehen Beschwerden, die durch Anämie, Leukozytopenie und Thrombozytopenie bedingt sind, im Vordergrund. Weitere häufige Symptome sind Knochenschmerzen, Lymphadenopathie, Lymphknotenschwellungen sowie Hepato- und Splenomegalie. Steht die Diagnose fest, muss patientenindividuell entschieden werden, ob eine intensive Chemotherapie, eine nicht-intensive Chemotherapie oder eine palliative Therapie für den Patienten in Frage kommt. CPX-351 können nur Patienten erhalten, die für eine intensive Chemotherapie geeignet sind. Dies trifft für die meisten Patienten (71,1%), auch in der Altersgruppe ≥ 70 Jahre aufgrund ihres Leistungsstatus (ECOG ≤ 2), zu. Da es für neu diagnostizierte Hochrisiko AML-Patienten keine Behandlungsalternativen gibt, und CPX-351 einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber der 7+3-Standardtherapie aufweist, geht man von einem hohen Versorgungsanteil in der Zielpopulation aus. Insgesamt wird erwartet, dass die Zahl der GKV-Patienten mit Hochrisiko AML, die 2018 für eine Therapie mit CPX-351 in Frage kommen, bei 509 liegt (untere Grenze 308).

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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 lebensbedrohliche Erkrankung, an der unbehandelte Patienten in der Regel innerhalb weniger Wochen versterben. Patienten mit neu diagnostizierter, therapiebedingter akuter myeloischer Leukämie (t-AML) oder AML mit myelodysplastischen Veränderungen (AML-MRC) weisen eine besonders schlechte Prognose mit einer aktuellen 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate der t-AML von 2,4 % bzw. der AML-MRC von 2,8 %. Die mediane Überlebensrate für diese Untergruppen beträgt 3-4 Monate und nur 5 % der intensiv behandelten Patienten überleben langfristig. Für diese Patienten besteht ein hoher therapeutischer Bedarf, der sich bei Betrachtung der therapeutischen Optionen verdeutlicht. Das Therapieschema der AML ist in den letzten Jahrzehnten weitgehend unverändert geblieben. Eine Induktionschemotherapie mit einem Anthrazyklin in Kombination mit Cytarabin gilt als Standard für Patienten, die für eine intensive Chemotherapie geeignet sind. Dieses Therapieschema stellt trotz einer hohen 30-Tage- und 60-Tage-Mortalität von 13 % bzw. 21 % den einzigen kurativen Behandlungsansatz dar. Zur Sicherung des Ansprechens und zur Vermeidung oder Verzögerung eines Rezidivs muss eine Konsolidierungstherapie in Form einer chemotherapeutischen Konsolidierung und/oder einer Stammzelltransplantation erfolgen. Der hohe therapeutische Bedarf wird durch den Fakt verdeutlicht, dass die Leitlinien für die chemotherapeutische Konsolidierung kein Therapieschema für Patienten mit intermediärem oder hohem Risiko bevorzugt empfehlen.

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass ein dringender Bedarf an neuen therapeutischen Optionen für Hochrisiko AML Patienten besteht. CPX-351 ist das erste Medikament in dieser Population, welches einen signifikanten Überlebensvorteil von 31 % zeigt.

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	t-AML und AML-MRC	509 (untere Grenze 308)

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Beschreiben Sie in Tabelle 1-11 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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	t-AML und AML-MRC	Erwachsenen mit neu diagnostizierter, therapiebedingter akuter myeloischer Leukämie (t-AML) oder AML mit myelodysplastischen Veränderungen (AML-MRC)	beträchtlich	509 (untere Grenze: 308)
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

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)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
		Induktionsphase 1	
CPX-351	Erwachsenen mit neu diagnostizierter, therapiebedingter akuter myeloischer Leukämie (t-AML) oder AML mit myelodysplastischen Veränderungen (AML-MRC)	Arzneimittelkosten: 44.982,00 Euro/ Patient bei einem Packungspreis von 7.497,00 Euro Erstattung als NUB in 7/12 Monaten	Arzneimittelkosten: 13.355.905,50 Euro (8.081.766,00 Euro)
		Induktionsphase 2 (31,4% der Patienten)	
		Arzneimittelkosten: 29.988,00 Euro Erstattung als NUB in 7/12 Monaten	Arzneimittelkosten: 2.798.880,00 Euro (1.696.821,00 Euro)
		Konsolidierungsphase 1 (32% der Patienten)	
		Arzneimittelkosten: 29.988,00 Euro Erstattung als NUB in 7/12 Monaten 51% ambulant	Arzneimittelkosten: 3.835.144,72 Euro (2.324.449,00 Euro)
		Konsolidierungsphase 2 (15% der Patienten)	
Arzneimittelkosten: 29.988,00 Euro Erstattung als NUB in 7/12 Monaten 61% ambulant	Arzneimittelkosten: 1.669.277,76 Euro (989.828,32 Euro)		
a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Tabelle 1-10 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden. Die Patienten-Inzidenz beträgt 509 (untere Grenze: 308) Patienten.			

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.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
21.659.207,98 (13.092.864,32)

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)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
		Induktionsphase 1	
CPX-351	Erwachsenen mit neu diagnostizierter, therapiebedingter akuter myeloischer Leukämie (t-AML) oder AML mit myelodysplastischen Veränderungen (AML-MRC)	Arzneimittelkosten: 44.982,00 Euro/Patient bei einem Packungspreis von 7.497,00 Euro Erstattung als NUB in 7/12 Monaten	Arzneimittelkosten: 13.355.905,50 Euro (8.081.766,00 Euro)
		Induktionsphase 2 (31,4% der Patienten)	
		Arzneimittelkosten: 29.988,00 Euro Erstattung als NUB in 7/12 Monaten	Arzneimittelkosten: 2.798.880,00 Euro (1.696.821,00 Euro)
		Konsolidierungsphase 1 (32% der Patienten)	
		Arzneimittelkosten: 29.988,00 Euro Erstattung als NUB in 7/12 Monaten 51% ambulant	Arzneimittelkosten: 3.835.144,72 Euro (2.324.449,00 Euro)
		Konsolidierungsphase 2 (15% der Patienten)	
Arzneimittelkosten: 29.988,00 Euro Erstattung als NUB in 7/12 Monaten 61% ambulant	Arzneimittelkosten: 1.669.277,98 Euro (989.828,32 Euro)		
a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Tabelle 1-10 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden. Die Patienten-Inzidenz beträgt 509 (untere Grenze: 308) Patienten.			

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.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
21.659.207,98 (13.092.864,32)

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				
		nicht zutreffend.	-	-	-

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

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)

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

Die Verabreichung von CPX-351 muss unter Aufsicht von Ärzten mit Erfahrung in der Anwendung von Chemotherapeutika begonnen werden. Es wird mittels intravenöser Infusion über 90 Minuten verabreicht. Die für die Induktion empfohlene Dosierung von CPX-351 beträgt 44 mg Daunorubicin und 100 mg Cytarabin/m² Körperoberfläche. Im ersten Induktionszyklus erfolgt die Verabreichung an den Tagen 1, 3 und 5, in nachfolgenden Induktionszyklen an den Tagen 1 und 3. Die für die Konsolidierung empfohlene Dosierung von CPX-351 beträgt 29 mg Daunorubicin und 65 mg Cytarabin/m² Körperoberfläche, verabreicht an den Tagen 1 und 3.

Vor Beginn der Behandlung sollten geeignete Maßnahmen zur Bekämpfung einer systemischen Infektion getroffen werden. Die prophylaktische Anwendung von Antiinfektiva wird während der Zeit einer ausgeprägten Neutropenie empfohlen. Ebenfalls können prophylaktische Maßnahmen gegen Übelkeit und Erbrechen ergriffen werden.

Während der Behandlung sollten die Patienten auf hämatologische Reaktionen und Toxizitäten überwacht werden und die Behandlung entsprechend verzögert oder dauerhaft abgesetzt werden. Da Kardiotoxizität ein bekanntes Risiko einer Anthrazyklinbehandlung ist, sollte die Herzfunktion der Patienten engmaschig überwacht werden. Zusätzlich sollten die Patienten sorgfältig auf mögliche klinische Komplikationen durch Myelosuppression, einschließlich schwerer Infektionen oder Blutungen, überwacht werden. Die Beurteilung der Leber- und Nierenfunktion, sowie des Harnsäuregehaltes des Blutes wird empfohlen. Es sollte darauf geachtet werden, dass bei der Verabreichung von Vyxeos kein Paravasat entsteht.

Besondere Vorsicht ist bei gleichzeitiger Gabe von kardiotoxischen oder hepatotoxischen Medikamenten geboten.

Die Patienten sollten auf Überempfindlichkeitsreaktionen gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile überwacht werden. Da Kupfergluconat ein Bestandteil der Formulierung von CPX-351 ist, ist dessen Gabe bei Morbus Wilson (Kupferspeicherkrankheit) oder andere kupfer-bedingte Störungen kontraindiziert.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Anwendung von CPX-351 während der Schwangerschaft oder bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen. Es sollte während der Dauer der Behandlung mit CPX-351 nicht gestillt werden. Es kann zur Beeinträchtigung der männlichen Fruchtbarkeit kommen.

Beim Fahren und Bedienen von Maschinen ist Vorsicht geboten, da CPX-351 Müdigkeit bedingen kann.