

# Tragende Gründe



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

## zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Gemtuzumab Ozogamicin

Vom 21. Februar 2019

### Inhalt

1.	Rechtsgrundlage .....	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	2
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels .....	3
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Gemtuzumab Ozogamicin (Mylotarg®) gemäß Fachinformation .....	3
2.1.2	Ausmaß des Zusatznutzens.....	3
2.1.3	Kurzfassung der Bewertung .....	8
2.2	Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen .....	8
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	9
2.4	Therapiekosten .....	9
3.	Bürokratiekosten .....	12
4.	Verfahrensablauf .....	12

## **1. Rechtsgrundlage**

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen.

Für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drugs), die nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen sind, gilt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Absatz 1 Satz 11 2. Halbs. SGB V). § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V fingiert somit einen Zusatznutzen für ein zugelassenes Orphan Drug, obschon eine den in § 35a Absatz 1 Satz 3 Nr. 2 und 3 SGB V i.V.m. 5. Kapitel §§ 5 ff. der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) niedergelegten Grundsätzen entsprechende Bewertung des Orphan Drugs nicht durchgeführt worden ist. Lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens ist nachzuweisen.

Die aus der gesetzlich angeordneten Bindung an die Zulassung resultierenden Beschränkungen bei der Nutzenbewertung von Orphan Drugs entfallen jedoch, wenn der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 50 Millionen Euro übersteigt. Dann hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den G-BA Nachweise gemäß 5. Kapitel § 5 Absatz 1 bis 6 VerfO, insbesondere zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zu der vom G-BA entsprechend 5. Kapitel § 6 VerfO festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der G-BA, ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens durch den G-BA bewertet.

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die gesetzliche Grenze von 50 Millionen Euro überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt (vgl. § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V). Die Bewertung des G-BA ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

## **2. Eckpunkte der Entscheidung**

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Gemtuzumab Ozogamicin

(GO) ist der 1. September 2018. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 1 VerfO am 30. August 2018 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Gemtuzumab Ozogamicin zur Behandlung der akuten myeloischen Leukämie ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der G-BA hat die Nutzenbewertung durchgeführt und das IQWiG mit der Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 3. Dezember 2018 zusammen mit der Bewertung des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seinen Beschluss auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung, der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen (IQWiG G18-09) und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen.

Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die für die Zulassung relevanten Studien nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Satz 1 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien in Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden<sup>1</sup> wurde in der Nutzenbewertung von Gemtuzumab Ozogamicin nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

## **2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels**

### **2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Gemtuzumab Ozogamicin (Mylotarg®) gemäß Fachinformation**

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

### **2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens**

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Gemtuzumab Ozogamicin wie folgt bewertet:

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

---

<sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

ist aber nicht quantifizierbar, weil die wissenschaftliche Datengrundlage dies derzeit nicht zulässt.

### **Begründung:**

Für den Nachweis des Zusatznutzens wurde die pivotale Studie ALFA-0701 berücksichtigt. Die offene, randomisierte und aktiv kontrollierte Studie wurde zwischen 2008 und 2013 an 26 französischen Zentren durchgeführt. Initiiert wurde die Studie durch die Acute Leukemia French Association (ALFA).

Entsprechend des Studienprotokolls erhielten die Patienten in der Induktionsphase eine 3+7-Chemotherapie aus DNR und AraC mit GO im Interventionsarm oder ohne GO im Kontrollarm. Die Durchführung eines zweiten Induktionszyklus oder einer Salvage-Therapie (jeweils ohne GO) war möglich. Patienten, die nach der Induktion eine Komplettremission (CR/CRp) erreicht hatten, erhielten nachfolgend zwei Zyklen einer Konsolidierungstherapie bestehend aus DNR und AraC mit oder ohne GO, je nach initial randomisierter Zuteilung.

Bei Patienten mit kompletter Remission nach Induktionstherapie konnte unter Berücksichtigung des Allgemeinzustands und der Spenderverfügbarkeit alternativ zur konsolidierenden Chemotherapie auch eine allogene Stammzelltransplantation durchgeführt werden, sofern ein ungünstiges oder intermediäres Risikoprofil vorlag.

Die Patienten wurden in gleichem Verhältnis dem Interventions- oder Studienarm zugewiesen. Die mittlere Behandlungsdauer unterschied sich insgesamt nicht relevant zwischen den Studienarmen (12,7 vs. 12,4 Wochen).

Eingeschlossen wurden 280 Patienten im Alter zwischen 50 und 70 Jahre mit morphologisch dokumentierter akuter myeloischer Leukämie, die zuvor nicht behandelt wurden. Für Patienten jünger als 50 und älter als 70 Jahre liegen somit keine Studiendaten aus ALFA-0701 vor. Angaben zum CD33-Expressionsstatus lagen nur für 72 % der Patienten vor, wobei 12,6 % der Patienten im Interventionsarm und 14,7 % der Patienten im Vergleichsarm eine Expression in weniger als 30 % der Blasten aufwiesen.

Primärer Studienendpunkt war das ereignisfreie Überleben, operationalisiert als die Zeit zwischen Randomisierung und Induktionsversagen (operationalisiert als Induktionsversagen nach bis zu zwei Zyklen Induktionstherapie bzw. gegebenenfalls einer anschließenden Salvage-Chemotherapie), Rezidiv oder Tod jeglicher Ursache, je nachdem, welches Ereignis zuerst eintrat. Das Ansprechen und die Rezidive wurden unverblindet durch die Studienärzte erhoben. Nach Übernahme der Daten durch den pharmazeutischen Unternehmer erfolgte eine nachträgliche Analyse durch ein verblindetes unabhängiges Bewertungskomitee (IRC, Datenschnitt vom 30. April 2013).

Unerwünschte Ereignisse (UEs) wurden bis 28 Tage nach Gabe der letzten Studienmedikation erhoben, allerdings nur anhand einer vorab von der Studiengruppe definierten Auswahl an möglichen UE-Kategorien. UEs mit Schweregrad nach CTCAE von Grad 1 und 2 wurden nicht erfasst. Nach Übernahme der Studiendaten durch den pharmazeutischen Unternehmer hat dieser bezüglich der Nebenwirkungen eine retrospektive Analyse aller Daten aus Patientenakten durch einen unverblindeten externen Beauftragten veranlasst (Datenschnitt vom 1. November 2013). Nichtsdestotrotz erfolgte in der Studie keine offene Abfrage aller aufgetretenen UEs nach den internationalen Standards der Good Clinical Practice (GCP).

Eine Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfolgte in Studie ALFA-0701 nicht.

Weitere Studien und Analysen, einschließlich einer Metaanalyse auf Basis individueller Patientendaten, die zum Teil supportiv im Rahmen der Zulassung herangezogen wurden, sind für die vorliegende Bewertung nicht maßgeblich, da GO darin in abweichender Dosierung, in Kombination mit anderen Arzneimitteln oder in nicht bewertungsgegenständlichen Populationen untersucht wurde.

### **Mortalität**

#### *Gesamtüberleben*

Das Gesamtüberleben war in Studie ALFA-0701 definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Tod des Patienten, ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache.

Die Behandlung mit GO in Kombination mit DNR und AraC führte in der Zulassungsstudie nicht zu einem statistisch signifikant verlängerten Gesamtüberleben im Vergleich zur Behandlung mit DNR und AraC. Das mediane Gesamtüberleben betrug im Interventionsarm 27,5 Monate, im Vergleichsarm 21,8 Monate.

Nach Abschluss der Studienbehandlung wurde bei einem Großteil der Patienten in beiden Studienarmen eine Folgetherapie durchgeführt, darunter insbesondere die allogene Stammzelltransplantation. 22,1 % der Patienten im Vergleichsarm erhielten zudem GO als Folgetherapie. Dies erhöht das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse.

In der Endpunktkategorie Mortalität liegt auf Grundlage der Ergebnisse der ALFA-0701-Studie kein Zusatznutzen vor.

## **Morbidität**

### *Rezidivfreies Überleben (RFS)*

Das rezidivfreie Überleben war operationalisiert als Zeit zwischen kompletter Remission und Rezidiv bzw. Tod jeglicher Ursache, wobei ein Rezidiv als mehr als 5 % Blasten im Knochenmark, Blasten im Blutbild oder dem Nachweis einer extramedullären Erkrankung definiert war. Auch Patienten mit kompletter Remission mit verbleibender Thrombozytopenie (CRp, Thrombozytenzahl  $< 100 \cdot 10^9/L$ ) wurden in dieser Auswertung erfasst.

Da durch die alleinige Berücksichtigung von Patienten mit einer Komplettremission nach Induktionstherapie ein Bruch der initialen Randomisierung erfolgte, sind die Ergebnisse potenziell hochverzerrt.

Aufgrund des kurativen Therapieanspruchs der in der Studie ALFA-0701 durchgeführten Therapieregime (Induktion in Verbindung mit Konsolidierung) zur Behandlung der zuvor unbehandelten akuten myeloischen Leukämie sind Rezidive bzw. das rezidivfreie Überleben als Endpunkt für das Versagen des primären Therapieansatzes und damit der potenziellen Heilung der Erkrankung patientenrelevant.

Die Durchführung einer Konsolidierungstherapie für die Vermeidung eines raschen Rezidivs ist für Patienten mit AML zwingend notwendig. Durch die Definition des rezidivfreien Überlebens in der ALFA-0701-Studie wurde ausschließlich eine bestehende Komplettremission nach Beendigung der Induktionstherapiezyklen inklusive optionaler Salvagetherapie und nicht nach Konsolidierungstherapie betrachtet.

Es ergeben sich außerdem Unsicherheiten, da für Patienten nach Rezidiv weitere therapeutische Optionen zur Verfügung stehen, durchaus auch mit kurativem Ansatz. So erhielten nach Beendigung der Studienmedikation 71,1 % (Interventionsarm) bzw. 80,1 % (Vergleichsarm) der Patienten mindestens eine Folgetherapie.

Somit entstehen zusätzlich zu dem bereits erwähnten Bruch der Randomisierung weitere wesentliche Unsicherheiten bezüglich der Aussagekraft und damit der Interpretation der Ergebnisse. Daher wird das Ergebnis zum rezidivfreien Überleben, das einen statistisch signifikanten Vorteil für die Intervention aufzeigt (Hazard Ratio (HR): 0,66 [95%-Konfidenzintervall (KI): 0,47; 0,92]; p-Wert 0,0144), in der Gesamtbewertung lediglich ergänzend herangezogen. Das rezidivfreie Überleben war im Interventionsarm 9,6 Monate länger als im Vergleichsarm (21,7 Monate vs. 12,1 Monate).

### *Ereignisfreies Überleben (EFS)*

Das ereignisfreie Überleben war der primäre Endpunkt der Studie ALFA-0701. In die Operationalisierung des Endpunkts ging neben den Komponenten Tod und Rezidiv noch zusätzlich das Induktionsversagen ein, definiert als Nicht-Erreichen einer kompletten Remission (CR und CRp) nach ein bis zwei Induktionszyklen bzw. nach Salvagetherapie.

Das Scheitern des kurativen Therapieansatzes ist grundsätzlich patientenrelevant. Der Endpunkt EFS erfasst in der vorliegenden Operationalisierung jedoch nicht mit ausreichender Sicherheit das Versagen des primären, kurativen Therapieansatzes und damit des Heilungsversuchs.

Die Endpunktkomponenten Tod und Rezidiv sind bei geeigneter Operationalisierung, wie zuvor beschrieben, unmittelbar patientenrelevant.

Für die dargestellte Auswertung liegt kein Bruch der Randomisierung vor, anders als beim Endpunkt RFS, in dessen Auswertung nur Ereignisse ab dem Erreichen der Komplettremission eingingen.

Allerdings ergeben sich hier Unsicherheiten, unter anderem da für Patienten nach Induktionsversagen oder nach Rezidiv weitere therapeutische Optionen zur Verfügung stehen, durchaus auch mit kurativem Ansatz. So erhielten nach Beendigung der Studienmedikation 71,1 % (Interventionsarm) bzw. 80,1 % (Vergleichsarm) der Patienten mindestens eine Folgetherapie. Der Anteil der Patienten, die im weiteren Verlauf mindestens einer Konsolidierungstherapie zugeführt werden konnten, beträgt 48,1 % im Interventionsarm und 51,5 % im Vergleichsarm. Des Weiteren können in individueller Abwägung des Nutzens und des Risikos auch Patienten, die nach Induktionstherapie keine CR erreicht haben, einer allogenen Stammzelltransplantation zugeführt werden.

Unklar ist darüber hinaus, inwiefern die Ergebnisse zum EFS dadurch verzerrt sein können, dass das Erreichen einer Komplettremission trotz verbleibender Thrombozytopenie (CRp) nicht als Ereignis (Induktionsversagen) gewertet wurde.

In die vorgelegten Ereigniszeitanalysen ging zudem das Induktionsversagen nicht zum Zeitpunkt der Visite ein, in der die entsprechende Feststellung getroffen wurde, sondern wurde als Ereignis am Tag der Randomisierung gewertet. Inwieweit die Ergebnisse hierdurch verzerrt sind, ist unklar.

#### *Hämatologisches Ansprechen (CR/CRp)*

Ein hämatologisches Ansprechen lag bei Patienten vor, die nach Abschluss der Induktionstherapie eine komplette Remission (CR) oder eine komplette Remission mit verbleibender Thrombozytopenie (CRp) erreichten. Um als komplette Remission gewertet zu werden, musste der Anteil an Blasten im Knochenmark unter 5 % liegen, die absolute Neutrophilenzahl  $10^9/L$  nicht übersteigen, Transfusionsfreiheit vorliegen und zudem kein Nachweis leukämischer Blasten im peripheren Blut oder einer extramedullärer Erkrankung vorliegen. Die Thrombozytenzahl musste mindestens  $10^{11}/L$  betragen, andernfalls war dies als CRp zu werten.

Für den Endpunkt Hämatologisches Ansprechen (CR/CRp) lagen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen vor.

Der Endpunkt CR ist ein wichtiger Prognosefaktor und relevant für die Therapieentscheidung. Eine CR verbunden mit einer für den Patienten spürbaren Abnahme von Krankheitssymptomen ist für die Nutzenbewertung grundsätzlich relevant. In der ALFA-0701-Studie wurde der Endpunkt überwiegend durch Untersuchungen des Blutes und Knochenmarks erfasst. Die Erhebung des Endpunktes erfolgte auf Basis von Laboruntersuchungen.

Eine Validierung der CR als Surrogatparameter für patientenrelevante Endpunkte, z.B. Mortalität, liegt nicht vor. Deshalb wird die CR in der vorliegenden Bewertung als Endpunkt unklarer Relevanz eingestuft und nur ergänzend dargestellt. Es kann keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens abgeleitet werden.

Hierbei ist auch der Stellenwert der verbleibenden Thrombozytopenie bei CRp zu berücksichtigen. Laut Studienprotokoll wurde die Konsolidierung verschoben oder nicht durchgeführt, wenn eine anhaltende Thrombozytopenie bestand. Somit hat das Erreichen der CR im konkreten Fall nicht für alle Patienten eine unmittelbare therapeutische Konsequenz.

### *Rate der allogenen Stammzelltransplantationen*

Allogene Stammzelltransplantationen wurden im Beobachtungszeitraum insgesamt bei mehr Patienten im Vergleichsarm (39,0 %) durchgeführt als bei Patienten im Interventionsarm (23,7 %). Die Stammzelltransplantation konnte dabei als Konsolidierung oder als nachfolgende Therapie im Falle eines Rezidivs eingesetzt werden. Aus diesem Grund und unter Berücksichtigung der Tatsache, dass im vorliegenden Anwendungsgebiet mit der konsolidierenden Chemotherapie eine weitere kurative Behandlungsoption vorliegt, lassen sich anhand dieses Endpunktes keine Aussagen zu patientenrelevanten therapeutischen Effekten von GO ableiten. Da es sich um einen relevanten klinischen Parameter handelt, wird der Endpunkt ergänzend dargestellt. Es wird keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens hergeleitet.

Hinsichtlich der Endpunktkategorie Morbidität ist die Hinzunahme von GO, zusätzlich zur Chemotherapie, mit Vorteilen verbunden. Die Ergebnisse sind in Ihrer Aussagekraft jedoch stark eingeschränkt.

### **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

In der Studie ALFA-0701 wurden keine Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben.

### **Nebenwirkungen**

Nebenwirkungen wurden in der Studie ALFA-0701 anhand einer vorab definierten, nicht umfassenden Checkliste erhoben. Eine offene Abfrage aller auftretenden Ereignisse fand nicht statt. Unerwünschte Ereignisse (UE) mit Schweregrad nach CTCAE Grad 1 und 2 wurden in Gänze nicht betrachtet. Auch relevante schwere Nebenwirkungen, beispielsweise die Leber betreffend, wurden nicht systematisch und transparent erhoben. Die Erhebung der unerwünschten Ereignisse insgesamt entspricht dadurch nicht den internationalen Standards der Good Clinical Practice. Die Interpretierbarkeit der vorliegenden Ergebnisse ist folglich in weiten Teilen stark eingeschränkt.

Statistisch signifikante Nachteile für den Interventionsarm zeigten sich in einer retrospektiven Erhebung der Therapieabbrüche aufgrund von UE (31,3 % vs. 7,3 %, RR: 4,29 [2,32; 8,92]; p-Wert < 0,0001), wie auch bezüglich der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUE, 53,4 % vs. 40,1 %, RR: 1,33 [95%-KI: 1,02; 1,74]; p-Wert 0,0313). Als SUE waren dabei standardgemäß alle unerwünschten Ereignisse prä-definiert, die zum Tode führten, lebensgefährlich waren, einen Krankenhausaufenthalt erforderlich machten bzw. verlängerten, die zu einer dauerhaften oder entscheidenden Einschränkung bzw. Behinderung führten, die eine kongenitale Anomalie bzw. einen Geburtsdefekt verursachten, eine sekundäre Neoplasie hervorriefen und auch andere wichtige medizinische Ereignisse, sofern sie den Patienten gefährdeten oder eine medizinische oder chirurgische Intervention erforderten, um oben genannte Ereignisse zu verhindern. Die Erhebung erfolgte unverblindet durch die Studienärzte, im Gegensatz zur Erhebung der schweren UE mit CTCAE-Grad  $\geq 3$  jedoch nicht auf Grundlage einer eingeschränkten Auswahl an Kategorien.

Schwere unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad  $\geq 3$  unterschieden sich bezüglich der vorab eingegrenzten UE-Kategorien nicht statistisch signifikant zwischen den Studienarmen (RR: 1,06 [95%-KI: 0,95; 1,17]; p-Wert 0,3121).

Bezüglich der über die UE mit CTCAE Grad  $\geq 3$  zusammengefassten unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse, zeigten sich ausschließliche Nachteile von GO in Kombination mit DNR und AraC in den Kategorien UE der Mukosa (16,0 % vs. 6,6 %, RR: 2,44 [95%-KI: 1,18; 5,96]; p-Wert 0,0145), Schmerzen (14,5 % vs. 3,6 %, RR: 3,97 [95%-KI: 1,61; 12,47]; p-Wert 0,0018) und Hämorrhagien (22,9 % vs. 9,5 %; RR: 2,41 [95%-KI: 1,33; 4,45]; p-Wert 0,0044).

Aufgrund der ausschließlich negativen Effekte liegt unter Beachtung der genannten Unsicherheiten ein Nachteil von GO in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen vor.

## **Gesamtbewertung**

Für den Vergleich von GO in Kombination mit DNR und AraC mit der Chemotherapie DNR und AraC liegen Ergebnisse zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen vor.

Eine statistisch signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens wurde in der Studie ALFA-0701 nicht festgestellt. Nachteilen bei den unerwünschten Ereignissen stehen positive Effekte in der Morbidität gegenüber. Es bestehen jedoch deutliche Unsicherheiten hinsichtlich der Datenerhebung und Interpretation.

In Abwägung der positiven und negativen Effekte und unter Berücksichtigung der eingeschränkten Aussagekraft der Ergebnisse, sowie dem Fehlen von Ergebnissen bezüglich der Lebensqualität, stellt der G-BA allein aus rechtlicher Sicht nach § 35a Abs. 1 Satz 11 Halbsatz 1 SGB V einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von GO in Kombination mit DNR und AraC fest.

### **2.1.3 Kurzfassung der Bewertung**

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Mylotarg mit dem Wirkstoff Gemtuzumab Ozogamicin (GO).

Die vorliegende Bewertung bezieht sich auf das Anwendungsgebiet „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)“.

Das Arzneimittel hat eine Zulassung als Orphan Drug.

Der pharmazeutische Unternehmer legt die offene, randomisierte, kontrollierte Studie ALFA-0701 vor, in der GO in Kombination mit DNR und AraC mit DNR und AraC verglichen wurde. Die Studienpatienten erhielten die jeweilige Kombination als Induktionstherapie und, bei hämatologischem Ansprechen, auch als Konsolidierungstherapie.

In der Endpunktkategorie Mortalität ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.

In der Kategorie Morbidität zeigen sich für den Endpunkt rezidivfreies Überleben ein statistisch signifikanter Vorteil für das zu bewertende Arzneimittel. Aufgrund von Unsicherheiten bezüglich der Aussagekraft und damit der Interpretation der Ergebnisse wird dieser Vorteil nur ergänzend herangezogen.

Für die Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden keine Daten erhoben.

In der Kategorie Nebenwirkungen zeigten sich Nachteile für das zu bewertende Arzneimittel in Bezug auf die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse und die Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen. Die Ergebnisse für alle unerwünschten Ereignisse (UE), schwere UE und spezifische UE zeigen keine statistisch signifikanten Unterschiede, wurden in der Studie jedoch nicht systematisch und transparent erhoben, weshalb diese Ergebnisse ggf. unvollständig und in ihrer Aussagekraft eingeschränkt sind.

In der Gesamtschau wird allein aus rechtlicher Sicht ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen festgestellt.

### **2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen**

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Der G-BA legt dem Beschluss die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier angegebenen Patientenzahlen zugrunde. Die im Beschluss genannte Spanne berücksichtigt die Unsicherheiten in der Datenlage und spiegelt die bei der Herleitung erhaltenen minimalen und maximalen Werte wider.

Unsicherheiten ergeben sich beispielsweise aus der Verwendung von Literaturquellen mit unklarer Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext. Des Weiteren sind einige Quellen in ihrer Aktualität eingeschränkt.

Mit seiner Stellungnahme hat der pharmazeutische Unternehmer seine Herleitung der Patientenzahlen ergänzt und berücksichtigt nun, dass nur ein Teil der Patienten im Anwendungsgebiet für eine intensive Induktionschemotherapie infrage kommt. Diese Berechnung wird als adäquat angesehen.

### **2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

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

[https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/mylotarg-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/mylotarg-epar-product-information_de.pdf)

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

Eine vollständige Ausrüstung zur Wiederbelebung muss unmittelbar verfügbar sein.

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

### **2.4 Therapiekosten**

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Februar 2019).

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Induktionstherapie				
Gemtuzumab Ozogamicin	1 x an Tag 1, 4 und 7 des Zyklus	1 Zyklus	3	3
Daunorubicin	1 x an Tag 1, 2 und 3 des Zyklus	1 - 2 Zyklen	3	3 - 6
Cytarabin	1 x an Tag 1 bis 7 des Zyklus	1 - 2 Zyklen	7	7 - 14
Konsolidierungstherapie				
Gemtuzumab Ozogamicin	1 x an Tag 1 des Zyklus	2 Zyklen	2	2
Daunorubicin	1 x an Tag 1 des 1. Zyklus, 1 x an Tag 1 und 2 des 2. Zyklus	2 Zyklen	3	3
Cytarabin	2 x an Tag 1 bis 4 des Zyklus	2 Zyklen	8	8

#### Verbrauch:

Die Dosierung von Gemtuzumab Ozogamicin, Daunorubicin und Cytarabin erfolgt in Abhängigkeit der Körperoberfläche. Die Körperoberfläche wird mittels der Du Bois-Formel unter Verwendung eines durchschnittlichen Körpergewichts von 77,0 kg und einer durchschnittlichen Körpergröße von 1,72 m laut Mikrozensus 2017 = 1,90 m<sup>2</sup> (Rechnen mit 2 Nachkommastellen) errechnet. Unterschiede zwischen Frauen und Männern waren aufgrund des Anwendungsgebietes nicht zu berücksichtigen.<sup>2</sup>

<sup>2</sup> Quelle: Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018  
[https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse/5239003179004.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse/5239003179004.pdf?__blob=publicationFile)

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis/ Patient/ Behandlungs- tage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungs- tag	Behandlung stage/ Patient/ Jahr	Jahresdurch- schnittsver- brauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Induktionstherapie					
Gemtuzumab Ozogamicin	3 mg/m <sup>2</sup> , ≤ 5 mg	5 mg	1 x 5 mg	3	3 x 5 mg
Daunorubicin	60 mg/m <sup>2</sup>	114 mg	6 x 20 mg	3 - 6	18 - 36 x 20 mg
Cytarabin	200 mg/m <sup>2</sup>	380 mg	1 x 1.000 mg	7 - 14	7 - 14 x 1.000 mg
Konsolidierungstherapie					
Gemtuzumab Ozogamicin	3 mg/m <sup>2</sup> , ≤ 5 mg	5 mg	1 x 5 mg	2	2 x 5 mg
Daunorubicin	60 mg/m <sup>2</sup>	114 mg	6 x 20 mg	3	18 x 20 mg
Cytarabin	1 g/m <sup>2</sup>	1.900 mg	1 x 2.000 mg	8	16 x 2.000 mg

#### Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

#### **Kosten der Arzneimittel:**

Bezeichnung der Therapie	Packungs- größe	Kosten (Apothekenab- gabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschrieb- ener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Gemtuzumab Ozogamicin	1 PIK	12.963,94 €	1,77 €	737,10 €	12.225,07 €
Daunorubicin	1 PII	34,86 €	1,77 €	2,33 €	30,76 €
Cytarabin 1.000 mg	1 IIL	43,88 €	1,77 €	1,56 €	40,55 €
Cytarabin 2.000 mg	1 IIL	76,73 €	1,77 €	3,12 €	71,84 €
Abkürzungen: IIL = Injektions-, Infusionslösung; PII = Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung; PIK = Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrates					

Stand Lauer-Taxe: 1. Februar 2019

### Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels entsprechend der Fachinformation regelhaft Kosten bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Für die Kostendarstellung werden keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen berücksichtigt.

### Sonstige GKV-Leistungen:

Die Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen) wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe (Stand: Schiedsspruch zur Festlegung der mg-Preise für parenterale Zubereitungen aus Fertigarzneimitteln in der Onkologie in der Hilfstaxe nach § 129 Abs. 5c Sätze 2-5 SGB V vom 19. Januar 2018) fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 81 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 71 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

## **3. Bürokratiekosten**

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerFO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

## **4. Verfahrensablauf**

Am 30. August 2018 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerFO, fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Gemtuzumab Ozogamicin beim G-BA eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 3. Dezember 2018 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 24. Dezember 2018.

Die mündliche Anhörung fand am 7. Januar 2019 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der

Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 12. Februar 2019 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 21. Februar 2019 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

### Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	11. Dezember 2018	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA
AG § 35a	3. Januar 2019	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	7. Januar 2019	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	15. Januar 2019 22. Januar 2019 5. Februar 2019	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	12. Februar 2019	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	21. Februar 2019	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 21. Februar 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken