



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**

<b>A.</b>	<b>Tragende Gründe und Beschluss</b> .....	<b>3</b>
1.	Rechtsgrundlage .....	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung .....	4
3.	Bürokratiekosten .....	13
4.	Verfahrensablauf .....	13
5.	Beschluss .....	15
6.	Anhang.....	23
6.1	Veröffentlichung im Bundesanzeiger .....	23
<b>B.</b>	<b>Bewertungsverfahren</b> .....	<b>29</b>
1.	Bewertungsgrundlagen.....	29
2.	Bewertungsentscheidung .....	29
2.1	Nutzenbewertung .....	29
2.1.1	Zusatznutzen des Arzneimittels.....	29
2.1.2	Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen .....	29
2.1.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	29
2.1.4	Therapiekosten.....	29
<b>C.</b>	<b>Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens</b> ....	<b>30</b>
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	31
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung.....	35
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	36
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung .....	36
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	37
5.1	Stellungnahme der Pfizer Pharma GmbH.....	37
5.2	Stellungnahme der medac GmbH.....	77
5.3	Stellungnahme der Janssen-Cilag GmbH.....	81

5.4	Stellungnahme der Celgene GmbH.....	88
5.5	Stellungnahme der Jazz Pharmaceuticals.....	98
5.6	Stellungnahme des vfa.....	109
5.7	Stellungnahme der DGHO.....	116
5.8	Stellungnahme Professor Heuser.....	140
5.9	Stellungnahme Professor Müller-Tidow/ Professor Schlenk.....	150
<b>D.</b>	<b>Anlagen .....</b>	<b>157</b>
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	157

## **A. Tragende Gründe und Beschluss**

### **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<sup>®</sup>) 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

---

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

quantifizierbar ein. Ein Zusatznutzen liegt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 Halbs. 1 SGB V vor, 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	Jahresdurchschnittsverbrauch 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**

<b>Sitzung</b>	<b>Datum</b>	<b>Beratungsgegenstand</b>
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



## **5. Beschluss**

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

### **Gemtuzumab Ozogamicin**

Vom 21. Februar 2019

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

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

## **Gemtuzumab Ozogamicin**

Beschluss vom: 21. Februar 2019  
In Kraft getreten am: 21. Februar 2019  
BAnz AT 20.03.2019 B1

### **Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 19. April 2018):**

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

### **1. Ausmaß des Zusatznutzens des Arzneimittels**

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

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

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

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

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

#### **Studienergebnisse nach Endpunkten:<sup>1</sup>**

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

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

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

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

**Mortalität**

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

**Morbidität**

Endpunkt	GO + DNR + AraC		DNR + AraC		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit <sup>a</sup> in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit <sup>a</sup> in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert <i>Absolute Differenz</i>
<b>Rezidivfreies Überleben (RFS)</b>					
Datenschnitt: 30.04.2013	100	21,7 [14,1; 33,0] 63 (63,0)	96	12,1 [10,2; 15,9] 72 (75,0)	HR: 0,66 <sup>b</sup> [0,47; 0,92] 0,0144 <sup>c</sup> <i>AD: 9,6 Monate</i>
<b>Ereignisfreies Überleben (EFS)</b>					
Datenschnitt: 30.04.2013	135	14,2 [9,1; 18,5] 97 (71,9)	136	8,5 [7,5; 12,2] 111 (81,6)	HR: 0,71 <sup>b</sup> [0,54; 0,93] 0,0121 <sup>c</sup> <i>AD: 5,7 Monate</i>

<sup>2</sup> IDA = Idarubicin

<sup>3</sup> G-CSF = Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor

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

### Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Es wurden keine Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben.

### Nebenwirkungen

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

Endpunkt	GO + DNR + AraC		DNR + AraC		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit <sup>a</sup> in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit <sup>a</sup> in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert <i>Absolute Differenz</i>
UE der Haut	131	- 14 (10,7)	137	- 23 (16,8)	RR: 0,64 [0,33; 1,19] 0,1611 <sup>d</sup>
UE der Mukosa	131	- 21 (16,0)	137	- 9 (6,6)	RR: 2,44 [1,18; 5,96] 0,0145 <sup>d</sup>
Schmerzen	131	- 19 (14,5)	137	- 5 (3,6)	RR: 3,97 [1,61; 12,47] 0,0018 <sup>d</sup>
Übelkeit, Erbrechen, Durchfall	131	- 22 (16,8)	137	- 14 (10,2)	RR: 1,64 [0,88; 3,18] 0,1204 <sup>d</sup>
Verstopfung	131	- 1 (0,8)	137	- 1 (0,7)	RR: 1,05 [0,03; 34,99] 1,0000 <sup>d</sup>
Erkrankung der Lunge	131	- 17 (13,0)	137	- 19 (13,9)	RR: 0,94 [0,50; 1,75] 0,8837 <sup>d</sup>
Herzrhythmusstörungen	131	- 5 (3,8)	137	- 4 (2,9)	RR: 1,31 [0,32; 5,82] 0,7767 <sup>d</sup>
Andere kardiale UE	131	- 6 (4,6)	137	- 5 (3,6)	RR: 1,25 [0,34; 4,33] 0,7910 <sup>d</sup>
UE des zentralen Nervensystems	131	- 8 (6,1)	137	- 4 (2,9)	RR: 2,09 [0,64; 14,45] 0,2298 <sup>d</sup>
UE des peripheren Nervensystems	131	- 4 (3,1)	137	- 2 (1,5)	RR: 2,09 [0,38; 15,77] 0,5138 <sup>d</sup>
Schwere Infektionen, Hämorrhagien und VOD/SOS des CTCAE-Grades $\geq 3$ basierend auf retrospektiver Datensammlung					
Schwere Infektionen	131	- 102 (77,9)	137	- 106 (77,4)	RR: 1,01 [0,88; 1,15] 0,9489 <sup>d</sup>
Hämorrhagien	131	- 30 (22,9)	137	- 13 (9,5)	RR: 2,41 [1,33; 4,45] 0,0044 <sup>f</sup>
VOD/SOS	131	- 5 (3,8)	137	- 2 (1,5)	RR: 2,62 [0,52; 13,24] 0,4109 <sup>f</sup>

Endpunkt	GO + DNR + AraC		DNR + AraC		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit <sup>a</sup> in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit <sup>a</sup> in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert <i>Absolute Differenz</i>

a: Kaplan-Meier-Schätzer, Methode von Brookmeyer und Crowley mit Log-Log-Transformation.

b: Cox-Proportional-Hazard-Modell, unstratifiziert.

c: Log-Rank-Test (zweiseitig).

d: Methode von Chan und Zhang (1999).

e: Eigene Berechnung (OpenEpi, Version 3, Two by two table; Chi-Quadrat-Test).

f: Eigene Berechnung (OpenEpi, Version 3, Two by two table; Fisher's Exact Test).

Verwendete Abkürzungen:

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

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

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

ca. 560 bis 1.150 Patienten

## 3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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

Eine vollständige Ausrüstung zur Wiederbelebung muss unmittelbar verfügbar sein.

Auf Grundlage von Subgruppenanalysen zur Studie ALFA-0701 wird in der Fachinformation darauf hingewiesen, dass die Wirksamkeit von Gemtuzumab Ozogamicin am deutlichsten bei AML-Patienten mit günstigem und mittlerem zytogenetischem Risiko nachgewiesen wurde. Bei Patienten mit Hochrisiko-Zytogenetik der AML ist das Ausmaß des Effektes nicht klar. Bei Patienten, die mit Gemtuzumab Ozogamicin in Kombination mit Daunorubicin und Cytarabin wegen einer nicht vorbehandelten, neu diagnostizierten AML behandelt werden, ist

bei Vorliegen entsprechender zytogenetischer Befunde abzuwägen, ob der mögliche Nutzen einer weiteren Behandlung mit Gemtuzumab Ozogamicin gegenüber den Risiken für den jeweiligen Patienten überwiegt.

#### 4. Therapiekosten

##### Jahrestherapiekosten:

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

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

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

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Sonstige GKV-Leistungen:

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

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

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 21. Februar 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## **6. Anhang**

### **6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger**



## Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung  
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses  
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):  
Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen  
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)  
Gemtuzumab Ozogamicin**

Vom 21. Februar 2019

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

I.

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

**Gemtuzumab Ozogamicin**

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 19. April 2018):

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

1. Ausmaß des Zusatznutzens des Arzneimittels

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

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

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

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

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



### Studienergebnisse nach Endpunkten:<sup>1</sup>

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

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

Therapiephase	Intervention	Kontrolle
1. Induktionszyklus	GO + DNR + AraC	DNR + AraC
gegebenenfalls 2. Induktionszyklus oder gegebenenfalls Salvage-Therapie	DNR + AraC IDA <sup>2</sup> + AraC + G-CSF <sup>3</sup>	DNR + AraC IDA <sup>2</sup> + AraC + G-CSF <sup>3</sup>
1. Konsolidierungszyklus	GO + DNR + AraC	DNR + AraC
2. Konsolidierungszyklus	GO + DNR + AraC	DNR + AraC

### Mortalität

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

### Morbidität

Endpunkt	GO + DNR + AraC		DNR + AraC		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit <sup>a</sup> in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit <sup>a</sup> in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz
<b>Rezidivfreies Überleben (RFS)</b>					
Datenschnitt: 30.04.2013	100	21,7 [14,1; 33,0] 63 (63,0)	96	12,1 [10,2; 15,9] 72 (75,0)	HR: 0,66 <sup>b</sup> [0,47; 0,92] 0,0144 <sup>c</sup> AD: 9,6 Monate
<b>Ereignisfreies Überleben (EFS)</b>					
Datenschnitt: 30.04.2013	135	14,2 [9,1; 18,5] 97 (71,9)	136	8,5 [7,5; 12,2] 111 (81,6)	HR: 0,71 <sup>b</sup> [0,54; 0,93] 0,0121 <sup>c</sup> AD: 5,7 Monate
<b>Hämatologisches Ansprechen (CR/CRp)</b>					
Datenschnitt: 01.08.2011	135	– 100 (74,1)	136	– 96 (70,6)	RR: 1,05 [0,90; 1,22] 0,5410 <sup>d</sup>
<b>Rate der Stammzelltransplantationen</b>					
Patienten, die eine SZT erhielten	135	– 32 (23,7)	136	– 53 (39,0)	RR: 0,61 [0,42; 0,88] 0,0068 <sup>e</sup>

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

<sup>2</sup> IDA = Idarubicin

<sup>3</sup> G-CSF = Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor



### Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Es wurden keine Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben.

### Nebenwirkungen

Endpunkt	GO + DNR + AraC		DNR + AraC		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit <sup>a</sup> in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit <sup>a</sup> in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz
<b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)</b>					
	131	– 70 (53,4)	137	– 55 (40,1)	RR: 1,33 [1,02; 1,74] 0,0313 <sup>d</sup>
<b>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3 oder 4) oder schwere Infektionen</b>					
Datenschnitt: 01.11.2013	131	– 114 (87,0)	137	– 113 (82,5)	RR: 1,06 [0,95; 1,17] 0,3121 <sup>d</sup>
<b>Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen</b>					
	131	– 41 (31,3)	137	– 10 (7,3)	RR: 4,29 [2,32; 8,92] < 0,0001 <sup>d</sup>
<b>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse</b>					
<b>UE (CTCAE-Grad 3 oder 4) basierend auf einer vom CHV prädefinierten Auswahl an Toxizitäten</b>					
UE der Haut	131	– 14 (10,7)	137	– 23 (16,8)	RR: 0,64 [0,33; 1,19] 0,1611 <sup>d</sup>
UE der Mukosa	131	– 21 (16,0)	137	– 9 (6,6)	RR: 2,44 [1,18; 5,96] 0,0145 <sup>d</sup>
Schmerzen	131	– 19 (14,5)	137	– 5 (3,6)	RR: 3,97 [1,61; 12,47] 0,0018 <sup>d</sup>
Übelkeit, Erbrechen, Durchfall	131	– 22 (16,8)	137	– 14 (10,2)	RR: 1,64 [0,88; 3,18] 0,1204 <sup>d</sup>
Verstopfung	131	– 1 (0,8)	137	– 1 (0,7)	RR: 1,05 [0,03; 34,99] 1,0000 <sup>d</sup>
Erkrankung der Lunge	131	– 17 (13,0)	137	– 19 (13,9)	RR: 0,94 [0,50; 1,75] 0,8837 <sup>d</sup>
Herzrhythmusstörungen	131	– 5 (3,8)	137	– 4 (2,9)	RR: 1,31 [0,32; 5,82] 0,7767 <sup>d</sup>
Andere kardiale UE	131	– 6 (4,6)	137	– 5 (3,6)	RR: 1,25 [0,34; 4,33] 0,7910 <sup>d</sup>



Endpunkt	GO + DNR + AraC		DNR + AraC		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit <sup>a</sup> in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit <sup>a</sup> in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz
UE des zentralen Nervensystems	131	– 8 (6,1)	137	– 4 (2,9)	RR: 2,09 [0,64; 14,45] 0,2298 <sup>d</sup>
UE des peripheren Nervensystems	131	– 4 (3,1)	137	– 2 (1,5)	RR: 2,09 [0,38; 15,77] 0,5138 <sup>d</sup>
Schwere Infektionen, Hämorrhagien und VOD/SOS des CTCAE-Grades $\geq 3$ basierend auf retrospektiver Datensammlung					
Schwere Infektionen	131	– 102 (77,9)	137	– 106 (77,4)	RR: 1,01 [0,88; 1,15] 0,9489 <sup>d</sup>
Hämorrhagien	131	– 30 (22,9)	137	– 13 (9,5)	RR: 2,41 [1,33; 4,45] 0,0044 <sup>f</sup>
VOD/SOS	131	– 5 (3,8)	137	– 2 (1,5)	RR: 2,62 [0,52; 13,24] 0,4109 <sup>f</sup>

a: Kaplan-Meier-Schätzer, Methode von Brookmeyer und Crowley mit Log-Log-Transformation.

b: Cox-Proportional-Hazard-Modell, unstratifiziert.

c: Log-Rank-Test (zweiseitig).

d: Methode von Chan und Zhang (1999).

e: Eigene Berechnung (OpenEpi, Version 3, Two by two table; Chi-Quadrat-Test).

f: Eigene Berechnung (OpenEpi, Version 3, Two by two table; Fisher's Exact Test).

Verwendete Abkürzungen:

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

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

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

ca. 560 bis 1 150 Patienten

## 3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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

Eine vollständige Ausrüstung zur Wiederbelebung muss unmittelbar verfügbar sein.

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



#### 4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
<b>Induktionstherapie</b>	
Gemtuzumab Ozogamicin	36 675,21 €
Daunorubicin	553,68 € – 1 107,36 €
Cytarabin	283,85 € – 567,70 €
<b>Gesamt</b>	<b>37 512,74 € – 38 350,27 €</b>
<b>Konsolidierungstherapie</b>	
Gemtuzumab Ozogamicin	24 450,14 €
Daunorubicin	553,68 €
Cytarabin	1 149,44 €
<b>Gesamt</b>	<b>26 153,26 €</b>
<b>Induktionstherapie und Konsolidierungstherapie</b>	
<b>Gesamt</b>	<b>63 666,00 € – 64 503,53 €</b>

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

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patient/ Jahr	Kosten/ Patient/ Jahr
<b>Zu bewertendes Arzneimittel:</b>					
<b>Induktionstherapie</b>					
Gemtuzumab Ozogamicin	a	71 €	1	3	213 €
Daunorubicin	b	81 €	1	3 – 6	243 € – 486 €
Cytarabin	b	81 €	1	7 – 14	567 € – 1 134 €
<b>Konsolidierungstherapie</b>					
Gemtuzumab Ozogamicin	a	71 €	1	2	142 €
Daunorubicin	b	81 €	1	3	243 €
Cytarabin	b	81 €	1	16	1 296 €

a: Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern

b: Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung

#### II.

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

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 21. Februar 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende  
Prof. Hecken

## **B. Bewertungsverfahren**

### **1. Bewertungsgrundlagen**

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 pharmazeutische Unternehmer hat am 30. August 2018 ein Dossier zum Wirkstoff Gemtuzumab Ozogamicin eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA und die vom IQWiG erstellte Bewertung der Angaben in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen wurden am 3. Dezember 2018 auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) zur Stellungnahme veröffentlicht.

### **2. Bewertungsentscheidung**

#### **2.1 Nutzenbewertung**

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung und der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

##### **2.1.1 Zusatznutzen des Arzneimittels**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzens des Arzneimittels"*

##### **2.1.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patienten-gruppen"*

##### **2.1.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"*

##### **2.1.4 Therapiekosten**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"*

### **C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens**

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztegesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S. 2, 92 Abs. 3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

## **1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens**

Sie sind hier:

- [Startseite /](#)
- [Informationsarchiv /](#)
- [Nutzenbewertung nach § 35a SGB V /](#)
- [Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Gemtuzumab Ozogamicin](#)



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

Nutzenbewertung

[zur Übersicht](#)

## Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Gemtuzumab Ozogamicin

### Steckbrief

- **Wirkstoff:** Gemtuzumab Ozogamicin
- **Handelsname:** Mylotarg®
- **Therapeutisches Gebiet:** akute myeloische Leukämie (onkologische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Pfizer Pharma GmbH
- **Orphan Drug:** ja

### Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.09.2018
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 03.12.2018
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 24.12.2018
- **Beschlussfassung:** Ende Februar 2019
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

## Bemerkungen

Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug)

### Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2018-09-01-D-380)

- [Modul 1 \(393,6 kB, PDF\)](#)  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2523/2018-08-29\\_Modul1\\_Gemtuzumab\\_Ozogamicin.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2523/2018-08-29_Modul1_Gemtuzumab_Ozogamicin.pdf))
- [Modul 2 \(579,6 kB, PDF\)](#)  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2524/2018-08-29\\_Modul2\\_Gemtuzumab\\_Ozogamicin.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2524/2018-08-29_Modul2_Gemtuzumab_Ozogamicin.pdf))
- [Modul 3 \(1,9 MB, PDF\)](#)  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2525/2018-08-29\\_Modul3A\\_Gemtuzumab\\_Ozogamicin.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2525/2018-08-29_Modul3A_Gemtuzumab_Ozogamicin.pdf))
- [Modul 4 \(2,1 MB, PDF\)](#)

## Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 03.12.2018 veröffentlicht:

- **Nutzenbewertung G-BA (1,3 MB, PDF)**  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2527/2018-09-01\\_Nutzenbewertung-G-BA\\_Gemtuzumab-Ozogamicin\\_D-380.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2527/2018-09-01_Nutzenbewertung-G-BA_Gemtuzumab-Ozogamicin_D-380.pdf))
- **Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen IQWiG (147,6 kB, PDF)**  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2528/2018-09-01\\_Bewertung-Therapiekosten-Patientenzahlen-IQWiG\\_Gemtuzumab-Ozogamicin\\_D-380.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2528/2018-09-01_Bewertung-Therapiekosten-Patientenzahlen-IQWiG_Gemtuzumab-Ozogamicin_D-380.pdf))

## Stellungnahmeverfahren

### Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 24.12.2018
- Mündliche Anhörung: 07.01.2019  
Bitte melden Sie sich bis zum 31.12.2018 **per E-Mail**  
(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) **an**.

### Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/)  
(<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>) zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

- **Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word (155,5 kB, Word)**  
([http://www.g-ba.de/downloads/17-98-3529/2013-11-14\\_AnIII\\_Vorlage-schriftl-Stellungnahme.doc](http://www.g-ba.de/downloads/17-98-3529/2013-11-14_AnIII_Vorlage-schriftl-Stellungnahme.doc))

## Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztgesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **24.12.2018** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>  
(<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>). Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich ([nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de))  
(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de?subject=Stellungnahme%20-%20Gemtuzumab%20Ozogamicin%20-%202018-09-01-D-380>) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Gemtuzumab Ozogamicin - 2018-09-01-D-380*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden  
<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/382/>

03.12.2018

Die mündliche Anhörung wird am 07.01.2019 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 31.12.2018 unter [nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de)

(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Ende Februar 2019). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

[Inhalte drucken](#) [Letzte Änderungen](#) ([als RSS-Feed](#))

- [Impressum](#)
- [Kontakt](#)
- [FAQ](#)
- [Sitemap](#)
- [Datenschutz](#)

## 2. Ablauf der mündlichen Anhörung



### Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 07.01.2019 um 11:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

---

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA  
Wirkstoff Gemtuzumab Ozogamicin**

#### Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>1</sup>
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit<sup>1</sup> des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich<sup>1</sup> zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

---

<sup>1</sup> Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

### 3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Pfizer Pharma GmbH	21.12.2018
medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH	13.12.2018
Janssen-Cilag GmbH	14.12.2018
Celgene GmbH	18.12.2018
Jazz Pharmaceuticals	20.12.2018
vfa (Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.)	21.12.2018
DGHO (Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.)	21.12.2018
Prof. Dr. Heuser, Medizinische Hochschule Hannover	24.12.2018
Prof. Dr. Schlenk/Prof. Dr. Müller-Tidow, Universitätsklinikum Heidelberg	24.12.2018

### 4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
<b>Pfizer Pharma GmbH</b>						
Strunz, Fr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Alisch, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Leverkus, Hr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Schmitter, Fr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
<b>medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH</b>						
Erdmann, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Bahr, Hr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
<b>Celgene GmbH</b>						
Lorenz, Fr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Sadic, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
<b>Jazz Pharmaceuticals</b>						
Kleylein-Sohn, Fr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Hinz, Hr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
<b>vfa (Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.)</b>						
Rasch, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Werner, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
<b>DGHO (Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.)</b>						
Röllig, Hr. PD Dr.	nein	ja	ja	ja	ja	nein
Wörmann, Hr. Prof. Dr.	nein	nein	nein	nein	nein	nein

## 5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

### 5.1 Stellungnahme der Pfizer Pharma GmbH

Datum	21.12.2018
Stellungnahme zu	Gemtuzumab Ozogamicin (MYLOTARG®)
Stellungnahme von	Pfizer Pharma GmbH Linkstraße 10 10785 Berlin

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: *Pfizer Pharma GmbH*

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Gegenstand der Stellungnahme ist die Nutzenbewertung von Gemtuzumab Ozogamicin (MYLOTARG<sup>®</sup>) (im Folgenden Gemtuzumab Ozogamicin genannt) gemäß § 35a SGB V durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA).</p> <p>Die Nutzenbewertung wurde am 03.12.2018 auf der Internetseite des G-BA veröffentlicht. Da es sich bei Gemtuzumab Ozogamicin um ein Arzneimittel für ein seltenes Leiden handelt, gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung, die durch die EU Kommission am 19.04.2018 erteilt wurde, gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V als belegt. Demnach ist das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens gemäß § 35a SGB V von Gemtuzumab Ozogamicin im Anwendungsgebiet "Kombinationstherapie mit Daunorubicin (DNR) und Cytarabin (AraC) zur Behandlung von Patienten ab 15 Jahren mit nicht vorbehandelter, neu diagnostizierter CD33 (<i>Cluster of Differentiation 33</i>)-positiver akuter myeloischer Leukämie (AML), ausgenommen akuter Promyelozytenleukämie (APL)" auf Basis der Zulassungsstudie zu bewerten (25).</p> <p>Der G-BA kommt in der Nutzenbewertung von Gemtuzumab Ozogamicin zusammenfassend zu dem Schluss, dass die Ergebnisse der pivotalen Studie für den Endpunkt Gesamtüberleben (<i>Overall Survival</i>, OS) keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zeigen, sowie dass bei Gemtuzumab Ozogamicin als <i>Add-On</i>-Therapie zu Sicherheitsendpunkten statistisch signifikant negative Effekte (schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), unerwünschte Ereignisse (UE), die zum Therapieabbruch führen) oder keine Unterschiede (UE des Grades 3 oder 4 oder schwere Infektionen) vorliegen. Grundsätzlich</p>	<p>Vgl. auch Anmerkungen zu spezifischen Aspekten.</p>

Stellungnehmer: *Pfizer Pharma GmbH*

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>wird vom G-BA das Verzerrungspotenzial dieser Ergebnisse als unklar oder hoch eingeschätzt (15).</p> <p>Die Pfizer Pharma GmbH (im Folgenden Pfizer genannt) möchte zu verschiedenen allgemeinen und spezifischen Aspekten der Nutzenbewertung von Gemtuzumab Ozogamicin Stellung beziehen.</p>	

Stellungnehmer: *Pfizer Pharma GmbH*

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Stellungnahme von Pfizer adressiert die folgenden Aspekte der Nutzenbewertung:</p> <p><u>Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten</u></p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Ergebnisse zum Gesamtüberleben (OS)</li><li>2. Patientenrelevanz der Endpunkte rezidivfreies Überleben (RFS) und ereignisfreies Überleben</li></ol> <p><u>Stellungnahme zu spezifischen Aspekten</u></p> <ol style="list-style-type: none"><li>3. Operationalisierung und Verzerrungspotential – Unerwünschte Ereignisse (UE)</li><li>4. Methodische Anmerkungen zur Studienpopulation</li><li>5. Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation</li><li>6. Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen / Jahrestherapiekosten – Anzahl Gaben Cytarabin</li></ol> <p>Die aufgeführten Aspekte werden in den folgenden Abschnitten näher beschrieben und die Bewertung des G-BA und des Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) aus Sicht von Pfizer kommentiert.</p>	

Stellungnehmer: *Pfizer Pharma GmbH*

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<b>1. Ergebnisse zum Gesamtüberleben (OS)</b>	
<p>Gemtuzumab Ozogamicin ist, gemäß Zulassung, die am 19.04.2018 von der EU Kommission erteilt wurde, indiziert als "Kombinationstherapie mit DNR und AraC zur Behandlung von Patienten ab 15 Jahren mit nicht vorbehandelter, neu diagnostizierter CD33-positiver AML, ausgenommen APL" (10, 25).</p> <p>Bei Gemtuzumab Ozogamicin handelt es sich, entsprechend der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16.12.1999, um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (<i>Orphan Drug</i>, OD) (11, 25). Der OD-Status eines Arzneimittels berücksichtigt neben der Seltenheit auch den Schweregrad der Erkrankung sowie den Mangel an alternativen Behandlungsoptionen. Daher impliziert bereits der OD-Status von Gemtuzumab Ozogamicin den hohen Bedarf an neuen medikamentösen Behandlungsoptionen im zugrunde liegenden Anwendungsgebiet nicht vorbehandelter, neu diagnostizierter CD33-positiver AML.</p> <p>Die AML ist eine prognostisch ungünstige maligne Neoplasie, die durch einen schnellen und sehr ungünstigen Krankheitsverlauf gekennzeichnet und mit hohen Mortalitätsraten assoziiert ist (6, 7, 17, 20). Charakteristische Symptome der AML sind Müdigkeit und Erschöpfung, Leistungsminderung, Blässe, Schwindel, Fieber, erhöhte Infektneigung, sowie Neigung zu inneren und äußeren Blutungen. Diese sind v.a. auf die Störung der Hämatopoese und die dadurch hervorgerufene Anämie, Neutropenie und Thrombozytopenie zurückzuführen (8). Dabei sind Alter und individuelle physische Verfassung wichtige patientenspezifische Prognosefaktoren und das Vorhandensein bestimmter zytogenetischer und/oder molekular-</p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>genetischer Veränderungen maßgebliche krankheitsspezifische Prognosefaktoren für einen Therapieerfolg (8, 9).</p> <p>Eine Behandlung findet mit Induktionstherapie- und Konsolidierungstherapieregimen statt, wobei die Prognosefaktoren und eine Eignung für intensivierete Chemotherapien berücksichtigt werden. Das Ziel dabei ist es, eine Remission zu erreichen bzw. zu erhalten (8). Es können derzeit Remissionsraten von 30 bis 80 % erreicht werden (8). Ca. 60 % der jüngeren Patienten mit AML überleben derzeit länger als fünf Jahre, bei älteren Patienten ist die Prognose deutlich schlechter und das Fünfjahresüberleben liegt nur noch bei 23 % oder weniger (8).</p> <p>Für den Teil der Patienten mit nicht vorbehandelter, neu diagnostizierter AML, die eine <i>FLT3</i>-Mutation (<i>Fms-Like Tyrosine kinase 3</i>) zeigen, kann Midostaurin, ein seit kurzem verfügbarer zielgerichteter Wirkstoff, die Standardchemotherapie mit positiven Effekten auf Ansprechen und Überleben ergänzen (22). Allerdings liegt die <i>FLT3</i>-Mutation nur bei ca. 30 % der AML-Patienten vor (32). Patienten ohne <i>FLT3</i>-Mutationen wären ohne weitere Optionen, wie Gemtuzumab Ozogamicin, weiterhin auf eine Standardinduktionstherapie ohne Midostaurin-Gabe angewiesen. Zusammengenommen besteht ein hoher Bedarf an therapeutischen Optionen, welche das Gesamtüberleben, sowohl jüngerer als auch älterer, erwachsener nicht vorbehandelter, neu diagnostizierter AML-Patienten verlängern (1).</p> <p>Dieser Bedarf kann bei Patienten mit neu diagnostizierter CD33-positiver AML, die zusätzlich zur Standardtherapie aus DNR und AraC mit Gemtuzumab Ozogamicin behandelt werden, adressiert werden. Die Ergebnisse der Zulassungsstudie ALFA-0701 zeigen einen Trend für einen Vorteil beim OS für Patienten, die zusätzlich mit</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Gemtuzumab Ozogamicin behandelt wurden. Dieser numerische Vorteil im medianen OS der <i>Add-On</i>-Therapie mit Gemtuzumab Ozogamicin gegenüber Patienten unter alleiniger Behandlung mit der Standardchemotherapie liegt bei knapp sechs Monaten (27,5 vs. 21,8 Monate, <i>Hazard Ratio</i> (95 %-KI): 0,807 (0,596; 1,093); p-Wert: 0,1646; vgl. Modul 4A).</p> <p>Wie bereits im Dossier durch Pfizer und in der Nutzenbewertung des G-BA angemerkt, ist bei der Bewertung der OS-Ergebnisse zu beachten, dass die in den Behandlungsarmen unterschiedliche Anwendung von <i>Salvage</i>- und Nachfolgetherapien (Tabelle 1) ein möglicher Faktor ist, der die Ergebnisse zuungunsten von Gemtuzumab Ozogamicin beeinflusst hat (15, 29). Daher haben sich die signifikanten deutlichen Vorteile im ereignis- und rezidivfreien Überleben für Gemtuzumab Ozogamicin als zusätzliche Gabe zur Standardchemotherapie möglicherweise nicht auf einen entsprechend signifikanten Vorteil im Gesamtüberleben übertragen.</p>	<p>Das Gesamtüberleben war in Studie ALFA-0701 definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Tod des Patienten, ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>In der Endpunktkategorie Mortalität liegt auf Grundlage der Ergebnisse der ALFA-0701-Studie kein Zusatznutzen vor.</p>

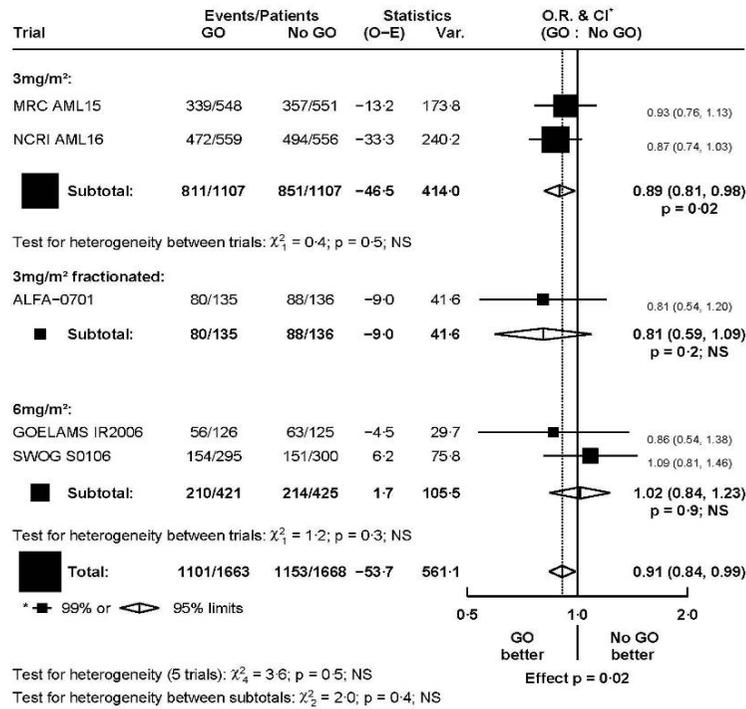
Tabelle 1: *Salvage*- und Nachfolgetherapien in der ALFA-0701-Studie

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
	Anzahl Patienten (%)		
	GO + DNR + AraC	DNR + AraC	Total
N	135	136	271
Salvage zur (Re-)Induktion	5 (3,7)	5 (3,7)	10 (3,7)
Stammzelltransplantation zu beliebigem Zeitpunkt während der Studienlaufzeit	32 (23,7)	53 (39,0)	85 (31,4)
Mindestens ein Nachfolgetherapie regime	96 (71,1)	109 (80,1)	205 (75,6)
Gemtuzumab Ozogamicin als Bestandteil einer Nachfolgetherapie ( <i>compassionate use</i> )	2 (1,5)	30 (22,1)	32 (11,8)
Anzahl Nachfolgetherapie regime			
1	38 (28,1)	35 (25,7)	73 (26,9)
2	26 (19,3)	35 (25,7)	61 (22,5)
3	21 (15,6)	19 (14,0)	40 (14,8)
>3	11 (8,1)	20 (14,7)	31 (11,4)
Nachfolgetherapie regime mit			
Cytarabin	65 (48,1)	77 (56,6)	142 (52,4)
Fludarabin	33 (24,4)	47 (34,6)	80 (29,5)
Azacitidin	25 (18,5)	36 (26,5)	61 (22,5)
Idarubicin	24 (17,8)	31 (22,8)	55 (20,3)
Busulfan	16 (11,9)	36 (26,5)	52 (19,2)
Amsacrin	18 (13,3)	22 (16,2)	40 (14,8)
Gemtuzumab Ozogamicin	2 (1,5)	30 (22,1)	32 (11,8)
Etoposid	13 (9,6)	15 (11,0)	28 (10,3)

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p data-bbox="152 341 1064 395">Quelle: (27)</p> <p data-bbox="152 437 1081 1145">Im Rahmen der europäischen Zulassung wurden die Ergebnisse einer auf individuellen Patientendaten basierenden Metaanalyse ergänzend für eine Bewertung des Unterschiedes im OS herangezogen. In der Metaanalyse zeigte sich für Gemtuzumab Ozogamicin als <i>Add-On</i>-Therapie im Vergleich zur alleinigen Standardchemotherapie ein signifikanter Vorteil (23,62 vs. 21,49 Monate, <i>Peto Odds Ratio</i> (95 %-KI): 0,91 (0,84; 0,99); p-Wert: 0,02) (13). In dieser Analyse von insgesamt 3.331 Patienten mit AML (1.663 mit Gemtuzumab Ozogamicin im Vergleich zu 1.668 Patienten mit alleiniger Standardchemotherapie), sind neben den Ergebnissen der ALFA-0701-Studie, die Resultate vier weiterer Studien, bei denen eine Intervention mit Gemtuzumab Ozogamicin in Kombination mit einer Standardchemotherapie gegen alleinige Chemotherapie verglichen wurde, eingeflossen (Heterogenitätstest: <math>\chi^2</math>: 3,6; p-Wert: 0,5) (13). In die Metaanalyse flossen zum größten Teil (88,1 %) Daten von Patienten mit neu diagnostizierter, nicht vorbehandelter AML, ausgenommen APL, ein. Diese Analyse berücksichtigt dabei ein breiteres Altersspektrum (ab 15 Jahren) als die pivotale Studie allein (13). Es ist zu beachten, dass Gemtuzumab Ozogamicin nicht bei allen Patienten dieser Studien gemäß Zulassung eingesetzt wurde (anderes Dosierungsschema).</p>	<p data-bbox="1108 437 2051 644">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.</p>

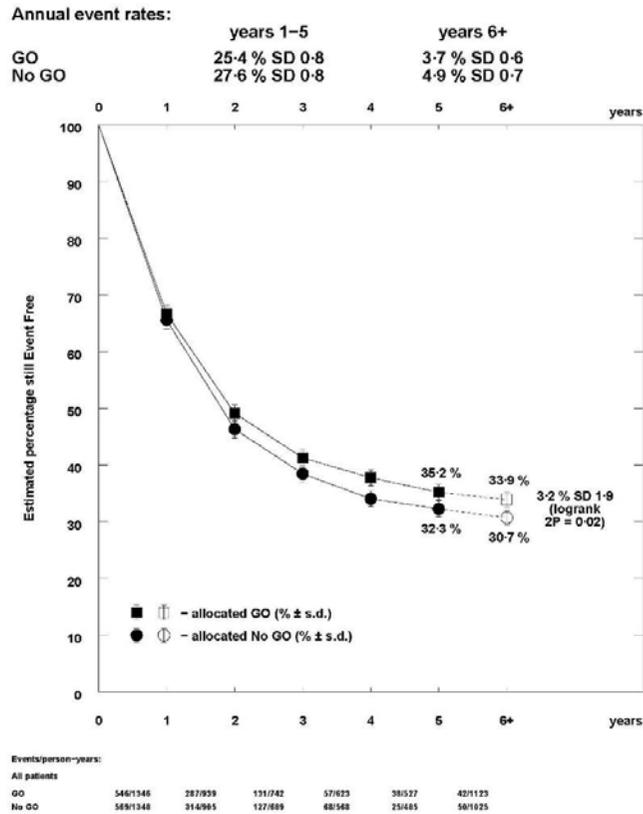
Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
----------------------	-----------------------------------------------------



Quelle: (13)

Abbildung 1 Forest-Plot zur Metaanalyse – Gesamtüberleben (Gemtuzumab Ozogamicin in Kombination mit Standardchemotherapie vs. alleinige Standardchemotherapie)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
----------------------	-----------------------------------------------------



Quelle: (13)

Abbildung 2: Metaanalyse – Überlebenswahrscheinlichkeiten  
 (Gemtuzumab Ozogamicin in Kombination mit Standardchemotherapie vs. alleinige Standardchemotherapie)

Stellungnehmer: *Pfizer Pharma GmbH*

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Fazit:</b></p> <p>Ein Trend für die Verlängerung des Gesamtüberleben spiegelt den Erfolg einer kurativ intendierten Therapie wider. Wie auch durch signifikante Überlebensvorteile in einer supportiven Metaanalyse im Rahmen der europäischen Zulassung gezeigt, sind grundsätzliche Voraussetzungen erfüllt, um die Überlebenswahrscheinlichkeit für Patienten mit nicht vorbehandelter, neu diagnostizierter AML, ausgenommen APL, zu erhöhen. Bei der Interpretation des numerischen OS-Vorteils in der ALFA-0701-Studie sind der Einfluss von Nachfolgetherapien und die positiven Ergebnisse der supportiven Metaanalyse zu berücksichtigen.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Keine.</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<b>Patientenrelevanz der Endpunkte rezidivfreies Überleben (RFS) und ereignisfreies Überleben (EFS)</b>	
<p>Bisherige Rezidivraten in der AML sind sehr hoch und erreichen teilweise Anteile von bis zu 85 % innerhalb der ersten zwei bis drei Jahre nach Erreichen einer Remission (2, 4). Daher besteht für die AML-Patienten ein hoher Bedarf an effektiven Therapien, welche eine möglichst langanhaltende und komplette Remission (<i>complete remission</i>, CR) der AML ermöglichen und somit dauerhaft die Blastenlast deutlich reduzieren (24). Therapien mit einem derartigen Resultat wären potentiell kurativ. Nach erfolgreicher Induktionstherapie und Konsolidierungstherapie besteht die Aussicht auf ein Langzeitüberleben ohne Rezidive d.h. ohne weitere Notwendigkeit für belastende Chemotherapie oder andere Folgetherapien, wie Stammzelltransplantationen (8). Der G-BA und Pfizer stimmen darin überein, dass bei kurativ intendiertem Therapieansatz Ereignisse, die das Versagen der Therapie – und damit der potentiellen Heilung der AML – widerspiegeln, patientenrelevant sind (12, 16, 29). Auch in der vorliegenden Nutzenbewertung erkennt der G-BA das rezidivfreie Überleben aus den genannten Gründen als klinisch bedeutsam und patientenrelevant an, jedoch bestehen aus Sicht des G-BA in der konkreten Operationalisierung des Endpunktes rezidivfreies Überleben (<i>relapse free survival</i>, RFS) in der ALFA-0701-Studie zu viele Unklarheiten, um den Endpunkt mehr als ergänzend in der Nutzenbewertung darzustellen (15).</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Dabei wurde vom G-BA angemerkt, dass u.a. unklar war,</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) weshalb CR und CR mit verbleibender Thrombozytopenie (<i>complete remission partial</i>, CRp) nicht getrennt vom unabhängigen Review-Komitee (<i>independent review committee</i>, IRC) klassifiziert werden konnten,</li> <li>b) zu welchen Zeitpunkten <i>Follow-Up</i>-Visiten stattfanden,</li> <li>c) welchen Umfang die <i>Follow-Up</i>-Untersuchungen hatten,</li> <li>d) wie ein Rezidiv genau festgestellt wurde, wenn es zwischen zwei Visiten auftrat an denen Blut- und Knochenmarkuntersuchungen stattfanden,</li> <li>e) wie eine extramedulläre Manifestation festgestellt wurde.</li> </ul> <p>Generell ist zu den Unklarheiten in der Operationalisierung anzumerken, dass es sich bei der pivotalen Zulassungsstudie ALFA-0701, um eine von Prüfärzten-initiierte Studie handelt. Im Rahmen eines unabhängigen Audits zur guten klinischen Praxis wurden keine kritischen Punkte bzgl. Sicherheit und Kompromittierung der Datenintegrität identifiziert (27). Im Rahmen der Erstellung des statistischen Analyseplanes (SAP) für die europäische Zulassung wurden methodische Schwächen des Studiendesigns, u.a. mit Auswertungen durch ein IRC, adressiert (26).</p> <p>Pfizer stellt anhand der vorliegenden Informationen zur ALFA-0701-Studie (v.a. Studienprotokoll (<i>clinical study protocol</i>, CSP) (3), -bericht (<i>clinical study report</i>, CSR) inkl. Appendices (27) sowie SAP (26)) klar:</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>a) Bei der Remissionsbewertung durch das IRC fand anhand der vorliegenden Daten in der Tat eine Klassifizierung sowohl in CR als auch CR mit verbleibender Thrombozytopenie (CRp) statt. Lediglich das Eingabeformular des elektronischen Prüfbogens (<i>electronic clinical response form</i>, eCRF) bot im letzten Schritt keine Möglichkeit, diese unterschiedlichen Klassen einer CR festzuhalten (Gemäß Angaben im CSP, Anhang IRC Charter, Seite 12) (3).</p> <p>b) Gemäß den Angaben im CSP, Abschnitt 5.3.3, waren die Zeitpunkte der <i>Follow-Up</i>-Visiten wie folgt definiert: erster <i>Follow-Up</i>-Besuch ein bis zwei Monate nach der hämatologischen Erholung (nach der zweiten Konsolidierungstherapie) bzw. in Monat sechs der Studie. Danach fanden alle drei Monate <i>Follow-Up</i>-Visiten statt (bis Monat 18). Ein initialer Verdacht eines Rezidives konnte dabei anhand des regulär erhobenen vollständigen Blutbildes (Anstieg der Blasten im peripheren Blut, die nicht mit reaktiver Blutbildregeneration erklärbar sind) oder anhand von regulär erhobenen Daten zur Kontrolle auf extramedulläre Manifestationen (Röntgenbild des Brustkorbs, klinische Untersuchung durch den Prüfarzt) erfolgen. Bestand ein Verdacht auf ein Rezidiv wurde immer eine Knochenmarkbiopsie durchgeführt und zentral ausgewertet (3).</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>c) Neben den oben erwähnten klinischen, radiographischen, Blut- und Knochenmarksuntersuchungen wurden gemäß Abschnitt 5.3.4 des CSP die kardiale Funktion, die Kreatinin-Clearance, die Serumelektrolytwerte und die Leberfunktion beim <i>Follow-Up</i> untersucht (3).</p> <p>d) Gemäß der zusammenfassenden Darstellung der Laboruntersuchungen und Behandlungen, wurden bei jedem Verdacht auf ein Rezidiv Blut- und Knochenmarkuntersuchungen im zentralen Studienlabor in Lille durchgeführt (siehe auch Appendix 7 "Molekularbiologische Untersuchungen" und 9 "Versandformular für Proben" des CSP) (3). Beim Eintrag eines Rezidivs in das eCRF konnte neben dem Datum der Visite auch ein abweichendes Datum, zu dem das Rezidiv festgestellt wurde, eingetragen werden (CSR Appendix 16.1.2 "eCRF Beispiel", Seite 79) (28).</p> <p>e) Wie bereits vom G-BA angenommen, fand die Kontrolle auf extramedulläre Manifestationen entweder auf Basis von Erhebungen während einer allgemeinen klinischen Untersuchung oder mit Hilfe der regulär durchgeführten Röntgenaufnahmen des Brustkorbes gemäß Standarduntersuchungsmethoden statt (siehe Abschnitt 5.3.4 des CSP) (3).</p> <p>Zusätzlich zu diesen Unklarheiten kritisierte der G-BA außerdem, dass die CR/CRp nicht nach Abschluss des potentiell kurativen Therapieansatzes bestimmt wurde und eine nicht genau bestimmbare Anzahl an Patienten, die keine potentiell kurative Konsolidierung</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>erhalten hatten, in die Auswertung eingeschlossen wurde. Dabei definiert der G-BA den Zeitpunkt eines Abschlusses einer potentiell kurativen AML-Therapie explizit nach der Konsolidierungstherapie (15). Entgegen dieser Einschätzung sieht Pfizer eine kurative Intention schon zu Therapiebeginn, d.h. im Rahmen der Induktion, gegeben. In jedem Fall ist das Erreichen einer CR/CRp nach der Induktionstherapie Voraussetzung für eine Konsolidierungstherapie. Ein Nichterreichen einer CR/CRp nach dem ersten Induktionszyklus führte gemäß CSP zu einem zweiten Induktionszyklus. Die CR-Diagnostik in der ALFA-0701-Studie entsprach damit den geltenden diagnostischen Standards der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie und bewirkt, dass im Rahmen der RFS-Auswertung auch Patienten mit einer schlechteren Prognose berücksichtigt wurden.</p> <p>Pfizer bekräftigt die Patientenrelevanz des Endpunktes RFS in der vorliegenden Operationalisierung. Zudem ist aus Sicht von Pfizer der Endpunkt EFS ebenso patientenrelevant, da in der EFS-Operationalisierung zusätzlich zum Auftreten eines Rezidives und des Todes, das Induktionsversagen, als frühzeitiger Indikator für ein Versagen einer potentiell kurativen Therapie, berücksichtigt wird (12, 16). Beide Endpunkte ermöglichen eine Beurteilung eines Therapieeffektes auf das krankheitsfreie Überleben (16). Das Induktionsversagen und das Auftreten eines Rezidivs sind entscheidende Kriterien für die weitere Therapie von AML-Patienten. Laut aktueller Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinischen Onkologie ist für Patienten mit Rezidiv eine Reinduktionstherapie mit anschließender allogener Stammzelltransplantation (SZT) zur Konsolidierung vorgesehen (8). Eine allogene SZT stellt für den Patienten einen erheblichen, belastenden Eingriff dar (23), der darüber hinaus vorrangig Patienten mit ungünstigem</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>zytogenetischen Risikoprofil vorbehalten ist (9). SZT-Patienten weisen eine erheblich schlechtere Lebensqualität auf als Patienten, die nach konventioneller Chemotherapie geheilt sind (14). Demnach kann ein Patient von einem verlängerten EFS profitieren, wenn eine belastende SZT hinausgezögert oder sogar vermieden werden kann (13). Die Leitlinie des <i>European LeukemiaNet</i> räumt EFS als klinischen Endpunkt einen hohen Stellenwert zur Beurteilung eines Therapieeffektes ein (9). Auch im Rahmen der Zulassung von Gemtuzumab Ozogamicin wurde EFS im Kontext der AML-Erkrankung als relevanter und klinisch bedeutender Endpunkt angesehen (13).</p> <p>Zusammengenommen, zeigen die Ergebnisse zu RFS [21,7 vs. 12,1 Monate, <i>Hazard Ratio</i> (95 %-KI): 0,656 (0,466; 0,922); p-Wert: 0,0144] und EFS [14,2 vs. 8,5 Monate, <i>Hazard Ratio</i> (95 %-KI): 0,705 (0,536; 0,928); p-Wert: 0,0121) auf, dass der bestehende therapeutische Bedarf (langanhaltende und komplette Remission d.h. hohes kuratives Potential mit weniger Induktionsversagen und geringerer Rezidivität) bei Patienten ab 15 Jahren mit nicht vorbehandelter, neu diagnostizierter CD33-positiver AML durch Gemtuzumab Ozogamicin in Kombination mit der Standardchemotherapie aus DNR und AraC adressiert werden kann.</p> <p><b>Fazit:</b></p> <p>Unter AML-Therapien, die zu langanhaltender und kompletter Remission führen, werden weniger Induktionsversagen, geringeres Auftreten von Rezidiven und weniger Todesfälle erwartet. Das Ausbleiben dieser Ereignisse spiegelt in jedem Fall den Erfolg einer kurativ intendierten Therapie wider. Insgesamt erachtet Pfizer die Endpunkte rezidivfreies Überleben und ereignisfreies Überleben als</p>	<p>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 &lt; 100·10<sup>9</sup>/L) wurden in dieser Auswertung erfasst.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>valide und patientenrelevante Endpunkte.</p> <p>In diesem Sinne zeigen die Ergebnisse der ALFA-0701-Studie zum RFS und EFS, dass eine Therapie mit Gemtuzumab Ozogamicin in Kombination mit DNR und AraC nicht nur das Erreichen einer CR ermöglicht, sondern darüber hinaus nach Erreichen der Remission ein längeres Überleben ohne Rezidiv. Etwaig notwendige belastende Eingriffe wie eine allogene Stammzelltransplantation können bei verlängertem RFS und EFS möglicherweise herausgezögert oder gänzlich vermieden werden.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Rezidivfreies Überleben wird als patientenrelevant erachtet; der entsprechende Endpunkt RFS in der ALFA-0701-Studie kann zur Bewertung einer effektiven Behandlung von Patienten mit nicht vorbehandelter, neu diagnostizierter AML herangezogen werden. Mit Bezug darauf, dass im Rahmen der Bewertung vom G-BA angemerkte Punkte der Endpunktoperationalisierung von Pfizer adressiert wurden, ist der in der ALFA-0701-Studie gezeigte signifikante RFS-Vorteil von Gemtuzumab Ozogamicin in Kombination mit DNR und AraC im Vergleich zur alleinigen Standardchemotherapie bei der Nutzenbewertung zu berücksichtigen. Darüber hinaus wird EFS als patientenrelevant angesehen, d.h. der für diesen Endpunkt gezeigte signifikante Vorteil für Gemtuzumab Ozogamicin gegenüber einer alleinigen Standardchemotherapie ist ebenso bei der Nutzenbewertung zu berücksichtigen.</p>	<p>Da durch die alleinige Berücksichtigung von Patienten mit einer Komplettremission nach Induktionstherapie ein Bruch der initialen Randomisierung erfolgte, sind die Ergebnisse potenziell hochverzerrt.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Gesamtbewertung lediglich ergänzend herangezogen. Das rezidivfreie Überleben war im Interventionsarm 9,6 Monate länger als im Vergleichsarm (21,7 Monate vs. 12,1 Monate).</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Die Endpunktkomponenten Tod und Rezidiv sind bei geeigneter Operationalisierung, wie zuvor beschrieben, unmittelbar patientenrelevant.</p> <p>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.</p> <p>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</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: *Pfizer Pharma GmbH*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<b>2. Operationalisierung und Verzerrungspotential – Unerwünschte Ereignisse (UE)</b>		
S. 25 Z. 2 ff	<p><b>G-BA Nutzenbewertung:</b></p> <p><b>„Operationalisierung [UE]</b></p> <p><i>Bezüglich der Operationalisierung ist unklar, welche UE in den UE-Gruppen von besonderem Interesse zusammengefasst wurden. Zudem liegen keine expliziten Angaben vor, zu welchen Erhebungszeitpunkten die UE erfasst wurden. Es wird vermutet, dass zu allen Visiten UE erhoben oder vom Patienten abgefragt wurden.“</i></p> <p>[...]</p> <p><b>Verzerrungspotential [UE]</b></p> <p><i>„Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als hoch eingeschätzt. Das Verzerrungspotential der Endpunkte wird in Tabelle 5 dargestellt.“</i></p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																					
	<p>Tabelle 9: Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte der Studie ALFA-0701</p> <table border="1" data-bbox="331 480 1211 788"> <tr> <td>Verblindung adäquat</td> <td>ITT adäquat</td> <td>Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung</td> <td>Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte</td> <td>Verzerrungspotential</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="5" style="text-align: center;">[...]</td> </tr> <tr> <td>Unerwünschte Ereignisse</td> <td>Nein<sup>10)</sup></td> <td>Ja</td> <td>Nein</td> <td>Ja<sup>11,12)</sup></td> <td>Hoch</td> </tr> </table> <p>[..]</p> <p>12) Mediane Behandlungsdauer: 12,1 Wochen in der Interventionsgruppe und 11,7 Wochen in der Kontrollgruppe. Laut Studienunterlagen bezieht sich die angegebene Behandlungsdauer auf die Behandlung mit jeglicher Studienmedikation, das bedeutet für die Interventionsgruppe die Dauer bezogen auf die Behandlung mit GO und/oder DNR plus AraC. In der Interventionsgruppe haben einige Patienten während der Konsolidierungsperiode kein GO erhalten, sondern nur die Chemotherapie. (Tabelle 11). Aufgrund der Durchführung von Konsolidierungen bei einem Teil der Patienten ohne GO wird die mediane Dauer der Exposition mit GO im GO-Arm geringer als 12,1 Wochen geschätzt (Angaben hierfür liegen nicht vor). Es besteht das Risiko einer Unterschätzung des Effektes von GO + DNR + AraC vs. DNR + AraC“</p>	Verblindung adäquat	ITT adäquat	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte	Verzerrungspotential						[...]					Unerwünschte Ereignisse	Nein <sup>10)</sup>	Ja	Nein	Ja <sup>11,12)</sup>	Hoch	
Verblindung adäquat	ITT adäquat	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte	Verzerrungspotential																			
[...]																							
Unerwünschte Ereignisse	Nein <sup>10)</sup>	Ja	Nein	Ja <sup>11,12)</sup>	Hoch																		

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>Stellungnahme Pfizer:</b></p> <p><i>Operationalisierung (Erhebungszeitpunkte und UE-Gruppierung)</i></p> <p>Generell ist zu den Unklarheiten in der Operationalisierung anzumerken, dass es sich bei der pivotalen Zulassungsstudie ALFA-0701, um eine von Prüfarzten-initiierte Studie handelt (27). Im Rahmen eines unabhängigen Audits zur guten klinischen Praxis wurden keine kritischen Punkte bzgl. Sicherheit und Kompromittierung der Datenintegrität identifiziert. Im Rahmen der Erstellung des SAP für die europäische Zulassung wurden methodische Schwächen des Studiendesigns, u.a. durch ergänzende Auswertung drei weiterer UE und einer retrospektiven Erfassung bzw. Klassifizierung der erhobenen UE, adressiert (26). Zu den Unklarheiten bzgl. der Erhebungszeitpunkte verweist Pfizer auf die zusammen mit dem Dossier eingereichten Studienunterlagen inkl. CSR, SAP und eCRF-Leitlinien (26-28).</p> <p>Während der Studiendurchführung wurden anhand einer vordefinierten Checkliste Informationen zur Verträglichkeit für jede der Behandlungsphasen der Studie (z. B. Induktion, Konsolidierung, zweite Induktion, <i>Salvage</i> (wenn angemessen)) gesammelt. Die Zuordnung zu den UE-Gruppen (UE der Haut, UE der Mukosa, Schmerzen, UE des Gastrointestinaltraktes (Übelkeit, Erbrechen, Durchfall), Verstopfung, Erkrankungen der Lunge, Herzrhythmusstörungen, Andere kardiale UE, UE des zentralen Nervensystems, UE des peripheren Nervensystems) und die Beurteilung des jeweiligen Schweregrades (Grad 3 oder 4) lag in der Verantwortung des Prüfarztes. Eine Kodierung der UE z. B. gemäß des "Medical Dictionary for Regulatory Activities" erfolgte nicht. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse mussten vom Prüfarzt</p>	<p>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.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>innerhalb von 48 Stunden zentral an den Sponsor gemeldet werden.</p> <p>Retrospektiv wurden anhand der Patientenakten weitere Informationen zur Verträglichkeit erhoben. Hierbei wurden Daten zu unerwünschten Ereignissen berücksichtigt, die im Zeitraum zwischen der ersten Dosierung und bis zu 28 Tage nach der letzten Dosierung aufgezeichnet wurden.</p> <p><i>Verzerrungspotential (Risiko einer Unterschätzung des Effektes)</i></p> <p>Aus Sicht von Pfizer soll im Rahmen der Nutzenbewertung ein relativer Nutzen oder Schaden einer neuen Therapie gegenüber einer Vergleichstherapie bestimmt werden. Dabei gelten die für die Therapie in der entsprechenden Fachinformation definierten Behandlungsrichtlinien. So gibt es gemäß Zulassung und Fachinformation bei einer Therapie mit Gemtuzumab Ozogamicin unter bestimmten Voraussetzungen Behandlungsphasen in denen Gemtuzumab Ozogamicin nicht gegeben wird (bspw. zweiter Induktionszyklus, Vorliegen einer Thrombozyto- oder Neutropenie). Diese Charakteristika der Behandlungsrichtlinie spiegeln sich im Studienprotokoll der ALFA-0701-Studie wider (3), so dass der Vergleich der Patienten in den randomisierten Gruppen die gewünschte Bewertung eines relativen Nutzens der Behandlungsrichtlinie (<i>Treatment-policy</i>-Estimand oder <i>Intention-to-treat</i>-Prinzip) ermöglicht (33). Daraus abgeleitet gilt unter Berücksichtigung des <i>Intention-to-treat</i>-Prinzips bei der Berechnung von Behandlungsdauern in den Vergleichsarmen, dass die Zeit unter jeglicher Studienmedikation zu berücksichtigen ist. Auch weil die medianen Behandlungsdauern beider Studienarme unter jeglicher Studienmedikation nur 0,4 Wochen auseinander liegen – liegt keine Unterschätzung des Effektes einer Therapie mit Gemtuzumab Ozogamicin</p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>gemäß Fachinformation vor (27).</p> <p><b>Fazit:</b></p> <p>Die methodischen Unzulänglichkeiten der Operationalisierung der UE in der ALFA-0701-Studie hat Pfizer nach Übernahme der Daten vom vorherigen Sponsor auf unterschiedliche Weise in den Analysen adressiert und entsprechend transparent im Dossier dargestellt. Zu einzelnen Punkten wurde erneut, soweit möglich, Stellung genommen.</p> <p>Aufgrund dessen, dass für die Nutzenbewertung die Behandlungsrichtlinien verglichen werden sollen (<i>Treatment-policy-Estimand</i>), stimmt Pfizer nicht darin mit dem G-BA überein, dass aufgrund einer potenziell geringeren Expositionszeit mit Gemtuzumab Ozogamicin im Interventionsarm für die Beurteilung des Effektes von Gemtuzumab Ozogamicin zusätzlich zur Standardchemotherapie ein Risiko besteht, dass unerwünschte Effekte unterschätzt werden. Wie gemäß des <i>Intention-to-treat</i>-Prinzip vorgesehen werden die randomisierten Gruppen verglichen.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Auch wenn im Interventionsarm die mediane Expositionszeit mit Gemtuzumab Ozogamicin evtl. geringer ist, als eine mediane Behandlungszeit mit jeglicher Studienmedikation, besteht – da im Rahmen der Nutzenbewertung ein Vergleich von Behandlungsrichtlinien (<i>Treatment-policy-Estimand</i>) stattfinden soll – hierdurch kein Risiko einen Effekt der Therapie mit Gemtuzumab Ozogamicin in Kombination mit einer</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Standardchemotherapie zu unterschätzen.	
<b>3. Methodische Anmerkungen zur Studienpopulation</b>		
S. 41, Z. 10 ff.	<p><b>G-BA Nutzenbewertung:</b></p> <p><i>„Zu beachten ist, dass die Studienpopulation die Zulassungspopulation bezogen auf das Patientenalter nur zum Teil abbildet. So waren Patienten mit einem Alter unter 50 Jahren nicht in der vorliegenden Studie repräsentiert.“</i></p> <p><b>Stellungnahme Pfizer:</b></p> <p>Die in der ALFA-071-Studie abgebildete Population stellt bzgl. des Altersspektrums im Wesentlichen das Erkrankungsalter von AML-Patienten in Deutschland wider. Gemäß ZfKD beträgt der Anteil an AML-Patienten insgesamt unter 50 Jahren nur 14 % (vgl. Modul 3, Abschnitt 3.2.3) (34). Eine Zulassungspopulation aus AML-Patienten ab 15 Jahren begründet sich auch darauf, dass sich Erkrankung und bisherige Behandlungsschemata altersübergreifend ähneln. Die EMA kam abschließend, auch anhand weiterer supportiver Daten, zu der Schlussfolgerung, dass Patienten außerhalb des Altersspektrums der pivotalen Studie von einer Behandlung mit Gemtuzumab Ozogamicin in Kombination mit DNR und AraC profitieren (13). Grundlage dafür waren unter anderem Analysen basierend auf einer supportiven Metaanalyse für Patienten unter 50 Jahren. Es wurde dabei angemerkt, dass erwartet werden kann, dass jüngere AML-Patienten noch bessere <i>Outcomes</i></p>	<p>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.</p>

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>erzielen könnten, da die einhergehende intensive Chemotherapie besser toleriert wird, als bei älteren Patienten (13).</p> <p><b>Fazit:</b></p> <p>Gesamt betrachtet erachtet Pfizer, dass die Ergebnisse der pivotalen ALFA-0701-Studie auch auf Patienten unter 50 Jahren übertragbar sind.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Obwohl in der vorliegenden Studie Patienten mit einem Alter unter 50 Jahren nicht abgebildet waren, repräsentieren die Ergebnisse der pivotalen Studie aufgrund sich Ähnlichkeit der Erkrankung und bisheriger Behandlungsschemata auch die Wirksamkeit von Gemtuzumab Ozogamicin bei AML-Patienten dieses Altersspektrums.</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<b>4. Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation</b>		
S. 5, Z. 16 ff.	<p><b><i>IQWiG Bewertung Therapiekosten und Patientenzahlen:</i></b></p> <p><i>„Bewertung des Vorgehens des pU</i></p> <p><i>Insgesamt sind die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation rechnerisch nachvollziehbar. Das Vorgehen bei der Ermittlung der Zielpopulation weist jedoch an mehreren Stellen methodische Mängel auf, die im Folgenden dargestellt werden:</i></p> <p><i>[...]</i></p> <p><i>Zudem berücksichtigt der pU nicht, dass gemäß Fachinformation, Gemtuzumab Ozogamicin nur bei Patientinnen und Patienten angewendet werden soll, die für eine intensive Induktionstherapie infrage kommen [2]. In einem vorherigen Verfahren mit ähnlichem Anwendungsgebiet ist dieser Rechenschritt in der Herleitung der Zielpopulation berücksichtigt worden [18].</i></p> <p><b><i>Stellungnahme Pfizer:</i></b></p> <p>Pfizer stimmt mit dem IQWiG überein, dass aufgrund der verwendeten Literaturquellen, Unsicherheiten bzgl. der angegebenen Patientenzahlen bestehen (18). Diese lassen sich aufgrund der unbefriedigenden Datenlage zur Epidemiologie der AML, bzw. spezifisch der nicht vorbehandelten, neu diagnostizierten CD33-positiven AML in Deutschland, nicht vollends aufheben.</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Einer Überschätzung der GKV-Zielpopulation aufgrund einer fehlenden Berücksichtigung der Eignung für eine Standardchemotherapie, soll im Folgenden, unter Bezug auf die Herangehensweise des vom IQWiG genannten vorherigen Verfahren in einem ähnlichen Anwendungsgebiet, entgegengesteuert werden (18).</p> <p>Unter Berücksichtigung entsprechender Literaturangaben zu Patientenanteilen, die für eine von drei Altersgruppen (&lt;65 Jahre, 65 - 74 Jahre, ≥75 Jahre) innerhalb der AML eine Aussage zur Eignung für eine Standardchemotherapie (bspw. ECOG PS &lt;2) ermöglichen (Tabelle 2), wurde pro Altersgruppe eine Spanne an Patienten berechnet (21). Bei Vorliegen von mehreren Angaben pro Altersgruppe, wurde die Spanne anhand von minimalem und maximalem Wert berücksichtigt. Für die Gesamtpopulation wurde die Summe gebildet und nachfolgend der Anteil der GKV-versicherten Patienten (86,5 %) berücksichtigt.</p> <p><b>Fazit:</b></p> <p>Unter Berücksichtigung einer Eignung für eine Kombination mit Standardchemotherapie ergibt sich eine geringere Anzahl von Patienten (561 - 1.149 GKV-Versicherte) in der Zielpopulation der Patienten mit nicht vorbehandelter, neu diagnostizierter CD33-positiver AML.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Unter Berücksichtigung der Eignung für eine Standardchemotherapie ist</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																																																							
	<p>davon auszugehen, dass sich die GKV-Zielpopulation von Gemtuzumab Ozogamicin in Deutschland auf 561 - 1.149 GKV-Patienten beläuft. Die angepassten Zahlen sollten, u.a. bei den Angaben zu den stationären Kosten für die Population insgesamt (IQWiG Bewertung; Tabelle 2), berücksichtigt werden (Siehe dazu auch Korrektur der Jahrestherapiekosten unter spezifischem Aspekt "Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen / Jahrestherapiekosten – Anzahl Gaben Cytarabin").</p> <p><i>Tabelle 2: Anzahl GKV-Patienten in der Zielpopulation - Berücksichtigung der Eignung für eine Standardchemotherapie</i></p> <table border="1" data-bbox="315 786 1288 1345"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Population Benennung</th> <th colspan="2">Anzahl Patienten</th> <th colspan="3">Anteil Patienten an der Altersgruppe, der für eine Standardchemotherapie geeignet ist<sup>a</sup></th> <th colspan="2">Resultierende Population</th> </tr> <tr> <th>Min</th> <th>Max</th> <th>Min</th> <th>Max</th> <th>Quelle</th> <th>Min</th> <th>Max</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="8"><b>Patienten mit nicht vorbehandelter, neu diagnostizierter CD33-positiver AML</b></td> </tr> <tr> <td>≥15 Jahre</td> <td>1.642</td> <td>2.246</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>15 - 64 Jahre<sup>b</sup></td> <td>513</td> <td>701</td> <td>100 %</td> <td>100 %</td> <td>(21)</td> <td>513</td> <td>701</td> </tr> <tr> <td>65 - 74 Jahre<sup>b</sup></td> <td>434</td> <td>594</td> <td>24,3 %</td> <td>79,3 %</td> <td>(5, 31)</td> <td>105</td> <td>471</td> </tr> <tr> <td>≥75 Jahre<sup>b</sup></td> <td>695</td> <td>950</td> <td>4,3 %</td> <td>16,4 %</td> <td>(5, 19)</td> <td>30</td> <td>156</td> </tr> <tr> <td colspan="6">Patienten mit nicht vorbehandelter, neu diagnostizierter CD33-positiver AML, die für eine Standardchemotherapie geeignet sind</td> <td>648</td> <td>1.328</td> </tr> <tr> <td colspan="6">davon GKV-versichert</td> <td colspan="2">86,5 %</td> </tr> <tr> <td colspan="6"><b>GKV-Patienten mit nicht vorbehandelter, neu diagnostizierter CD33-positiver AML, die für eine Standardchemotherapie geeignet sind</b></td> <td><b>561</b></td> <td><b>1.149</b></td> </tr> <tr> <td colspan="8">                     a: Auf Basis des ECOG-Status gemäß Modul 3A Midostaurin (Rydapt<sup>®</sup>), Abschnitt 3.2.3 und 3.2.4                      b: Gemäß zentralem deutschen Krebsregister; inzidente AML-Fälle (Grunderkrankung; Bezugsjahr 2014), Gewählte Filter: Altersgruppen: 0 - 85+                      Quellen: (5, 19, 21, 30, 31)                 </td> </tr> </tbody> </table>	Population Benennung	Anzahl Patienten		Anteil Patienten an der Altersgruppe, der für eine Standardchemotherapie geeignet ist <sup>a</sup>			Resultierende Population		Min	Max	Min	Max	Quelle	Min	Max	<b>Patienten mit nicht vorbehandelter, neu diagnostizierter CD33-positiver AML</b>								≥15 Jahre	1.642	2.246						15 - 64 Jahre <sup>b</sup>	513	701	100 %	100 %	(21)	513	701	65 - 74 Jahre <sup>b</sup>	434	594	24,3 %	79,3 %	(5, 31)	105	471	≥75 Jahre <sup>b</sup>	695	950	4,3 %	16,4 %	(5, 19)	30	156	Patienten mit nicht vorbehandelter, neu diagnostizierter CD33-positiver AML, die für eine Standardchemotherapie geeignet sind						648	1.328	davon GKV-versichert						86,5 %		<b>GKV-Patienten mit nicht vorbehandelter, neu diagnostizierter CD33-positiver AML, die für eine Standardchemotherapie geeignet sind</b>						<b>561</b>	<b>1.149</b>	a: Auf Basis des ECOG-Status gemäß Modul 3A Midostaurin (Rydapt <sup>®</sup> ), Abschnitt 3.2.3 und 3.2.4 b: Gemäß zentralem deutschen Krebsregister; inzidente AML-Fälle (Grunderkrankung; Bezugsjahr 2014), Gewählte Filter: Altersgruppen: 0 - 85+ Quellen: (5, 19, 21, 30, 31)								<p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p>
Population Benennung	Anzahl Patienten		Anteil Patienten an der Altersgruppe, der für eine Standardchemotherapie geeignet ist <sup>a</sup>			Resultierende Population																																																																																			
	Min	Max	Min	Max	Quelle	Min	Max																																																																																		
<b>Patienten mit nicht vorbehandelter, neu diagnostizierter CD33-positiver AML</b>																																																																																									
≥15 Jahre	1.642	2.246																																																																																							
15 - 64 Jahre <sup>b</sup>	513	701	100 %	100 %	(21)	513	701																																																																																		
65 - 74 Jahre <sup>b</sup>	434	594	24,3 %	79,3 %	(5, 31)	105	471																																																																																		
≥75 Jahre <sup>b</sup>	695	950	4,3 %	16,4 %	(5, 19)	30	156																																																																																		
Patienten mit nicht vorbehandelter, neu diagnostizierter CD33-positiver AML, die für eine Standardchemotherapie geeignet sind						648	1.328																																																																																		
davon GKV-versichert						86,5 %																																																																																			
<b>GKV-Patienten mit nicht vorbehandelter, neu diagnostizierter CD33-positiver AML, die für eine Standardchemotherapie geeignet sind</b>						<b>561</b>	<b>1.149</b>																																																																																		
a: Auf Basis des ECOG-Status gemäß Modul 3A Midostaurin (Rydapt <sup>®</sup> ), Abschnitt 3.2.3 und 3.2.4 b: Gemäß zentralem deutschen Krebsregister; inzidente AML-Fälle (Grunderkrankung; Bezugsjahr 2014), Gewählte Filter: Altersgruppen: 0 - 85+ Quellen: (5, 19, 21, 30, 31)																																																																																									

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<b>5. Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen / Jahrestherapiekosten – Anzahl Gaben Cytarabin</b>		
S. 8, Z. 1 f.	<p><b><i>IQWiG Bewertung Therapiekosten und Patientenzahlen:</i></b></p> <p><i>„Für Cytarabin setzt der pU eine zu geringe Anzahl an Gaben für 2 mögliche Zyklen in der Konsolidierungsphase an.“</i></p> <p><i>„Für Gemtuzumab Ozogamicin und Daunorubicin sind die Angaben des pU zu den Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe plausibel. Für Cytarabin setzt der pU eine zu geringe Anzahl an Gaben für 2 mögliche Zyklen in der Konsolidierungsphase an.“</i></p> <p><b><i>Stellungnahme Pfizer:</i></b></p> <p>Das IQWiG merkt in Bezug auf die Berechnung der Kosten für zusätzliche GKV-Leistungen eine zu geringe Anzahl an Gaben für zwei mögliche Zyklen in der Konsolidierungstherapie an (18). Bei Berücksichtigung der korrekten maximalen Anzahl an Gaben von Cytarabin ergeben sich zusätzliche Kosten in der Konsolidierung durch 0 - 19 "Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung", d.h. insgesamt werden 10 - 29 "Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung" benötigt. Dabei gilt, dass eine solche Kostendarstellung auf Basis der Hilfstaxe nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten darstellt. Bei stationärer Behandlung werden Therapiekosten letztlich in Form von Fallpauschalen erstattet, d.h. es fallen gegenüber der GKV rechnerisch keine zusätzlichen Kosten für die Herstellung von Zubereitungen an.</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>Fazit:</b></p> <p>Unter Berücksichtigung der höheren Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen (vgl. Anlage I, korrigierte Tabellenauszüge) berechnen sich Jahrestherapiekosten pro Patient von 38.530,52 - 66.359,56 Euro, d.h. für die GKV-Population (siehe Anpassungen der Anzahl GKV-Patienten in der Zielpopulation oben) entstehen demnach pro Jahr Kosten von 21.615.621,72 - 76.247.134,44 Euro. Bei dieser Kostendarstellung handelt es sich um eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten, da eine stationäre Behandlung letztlich über Fallpauschalen abgerechnet wird.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Die korrigierten Berechnungen zur näherungsweisen Abbildung der Therapiekosten sollten im weiteren Verlauf berücksichtigt werden. Die Jahrestherapiekosten der Kombinationstherapie (Gemtuzumab Ozogamicin in Kombination mit DNR und AraC) pro Patienten belaufen sich dabei auf eine Spanne von 38.530,52 - 66.359,56 Euro. Unter Berücksichtigung der obengenannten Anpassungen der Zielpopulation ("Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation") ergeben sich im stationären Bereich näherungsweise Jahrestherapiekosten GKV insgesamt von 21.615.621,72 - 76.247.134,44 Euro.</p>	

## I. Anlage:

Korrigierter Tabellenauszug, Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
[...]				
GO in Kombination mit DNR und AraC	Patienten ab 15 Jahren mit nicht vorbehandelter, neu diagnostizierter CD33-positiver AML, ausgenommen APL	Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung <sup>a</sup>	<u>Konsolidierung (0 - 2 Zyklen)<sup>b</sup></u>	
			1 je Zyklus (1. Zyklus DNR)	0 - 19
			- 2 je Zyklus (2. Zyklus DNR)	
			+ 8 je Zyklus (AraC)	
			<u>Insgesamt</u> (1 Induktionszyklus, 0 - 2 Konsolidierungszyklen <sup>b</sup> )	
				10 - 29
[...]				

Korrigierter Tabellenauszug, Tabelle 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population/Patientengruppe insgesamt)

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe</b>	<b>Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung</b>	<b>Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro</b>	<b>Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro</b>
[...]				
GO in Kombination mit DNR und AraC	Patienten ab 15 Jahren mit nicht vorbehandelter, neu diagnostizierter CD33-positiver AML, ausgenommen APL	<u>Konsolidierung (0 - 2 Zyklen)<sup>b</sup></u>		
		Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (DNR, AraC) <sup>a</sup>	DNR und AraC 0,00 - 1.539,00	Stationär  0,00 - 1.931.469,00
				Ambulant  0,00 - 0,00

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
		<b><u>Insgesamt</u></b> (1 Induktionszyklus, 0 - 2 Konsolidierungszyklen <sup>b</sup> )		
			GO 213,00 - 355,00 + DNR und AraC 810,00 - 2.349,00 = 1.023,00 - 2.704,00	Stationär GO 119.493,00- 407.895,00 + DNR und AraC 454.410,00 - 2.699.001,00 = 573.903,00 - 3.106.896,00
				Ambulant 0,00 - 0,00
[...]				

Korrigierter Tabellenauszug, Tabelle 3-21: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro <sup>a</sup>
[...]			
GO in Kombination mit DNR und AraC	Patienten ab 15 Jahren mit nicht vorbehandelter, neu diagnostizierter CD33-positiver AML, ausgenommen APL	<u>Konsolidierung (0 - 2 Zyklen)<sup>b</sup></u>	
		<u>Arzneimittelkosten:</u> GO 0,00 - 24.450,14 + DNR und AraC 0,00 - 1.697,90  <u>Zusatzkosten:</u> GO 0,00 - 142,00 + DNR und AraC 0,00 - 3.236,90  = 0,00 - 27.829,04	Stationär  GO 0,00 - 28.256.368,86 + DNR und AraC 0,00 - 3.719.198,10  = 0,00 - 31.975.566,96
			Ambulant  0,00 - 0,00
		<u>Insgesamt</u> (1 Induktionszyklus, 0 - 2 Konsolidierungszyklen <sup>b</sup> )	
		GO 36.888,21 - 61.480,35 + DNR und AraC 1.642,31 - 4.879,21  = <b>38.530,52 - 66.359,56</b>	Stationär  GO 20.694.285,81 - 70.640.922,15 + DNR und AraC 921.335,91 - 5.606.212,29  = <b>21.615.621,72 - 76.247.134,44</b>
	Ambulant  <b>0,00 - 0,00</b>		
[...]			

## Literaturverzeichnis

1. Büchner T, Berdel WE, Haferlach C, Haferlach T, Schnittger S, Müller-Tidow C, et al. Age-related risk profile and chemotherapy dose response in acute myeloid leukemia: a study by the German Acute Myeloid Leukemia Cooperative Group. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009;27(1):61-9.
2. Burnett A, Wetzler M, Löwenberg B. Therapeutic advances in acute myeloid leukemia. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2011;29(5):487-94.
3. CH-Versailles. Clinical Study Protocol (ALFA-0701 [MyloFrance 3]): Multicenter, Randomized, Phase 3 Study of Fractionated Doses of the Monoclonal Antibody [drug conjugate] Gemtuzumab Ozogamicin (Mylotarg) in Addition to Daunorubicin + Cytarabine for Induction and Consolidation Therapy in Patients With Acute Myeloid Leukemia (AML) Aged 50 to 70 Year. Versionen 2-5. 2009.
4. Cheng MJ, Hourigan CS, Smith TJ. Adult Acute Myeloid Leukemia Long-term Survivors. *Journal of leukemia*. 2014;2(2).
5. Colovic M, Colovic N, Radojkovic M, Stanisavljevic D, Kraguljac N, Jankovic G, et al. Induction chemotherapy versus palliative treatment for acute myeloid leukemia in a consecutive cohort of elderly patients. *Annals of hematology*. 2012;91(9):1363-70.
6. De Kouchkovsky I, Abdul-Hay M. 'Acute myeloid leukemia: a comprehensive review and 2016 update'. *Blood cancer journal*. 2016;6(7):e441.
7. Deschler B, Lubbert M. Acute myeloid leukemia: epidemiology and etiology. *Cancer*. 2006;107(9):2099-107.
8. 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/>.
9. Döhner H, Estey E, Grimwade D, Amadori S, Appelbaum FR, Buchner T, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood*. 2017;129(4):424-47.
10. 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.
11. European Medicines Agency (EMA). Public summary of opinion on orphan designation: Gemtuzumab ozogamicin for the treatment of acute myeloid leukaemia. 2004.
12. European Medicines Agency (EMA). Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man (EMA/CHMP/205/95 Rev.5). 2017.
13. European Medicines Agency (EMA). Assessment report - Mylotarg - International non-proprietary name: gemtuzumab ozogamicin - Procedure No. EMEA/H/C/004204/0000. In: CHMP, editor. 2018.
14. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses hier: Wirkstoff Midostaurin. 2018.
15. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerO - Wirkstoff: Gemtuzumab Ozogamicin. 2018.

16. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe 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 - Midostaurin. 2018.
17. Hulegårdh E, Nilsson C, Lazarevic V, Garelius H, Antunovic P, Rangert Derolf A, et al. Characterization and prognostic features of secondary acute myeloid leukemia in a population-based setting: a report from the Swedish Acute Leukemia Registry. *American journal of hematology*. 2015;90(3):208-14.
18. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Gemtuzumab Ozogamicin (akute myeloische Leukämie) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V - IQWiG-Berichte – Nr. 680. 2018.
19. Kim SJ, Cheong JW, Kim DY, Lee JH, Lee KH, Kim YK, et al. Role of induction and consolidation chemotherapy in elderly acute myeloid leukemia patients. *International journal of hematology*. 2014;100(2):141-51.
20. Kumar CC. Genetic abnormalities and challenges in the treatment of acute myeloid leukemia. *Genes & cancer*. 2011;2(2):95-107.
21. Novartis Pharma (Novartis). Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Midostaurin (Rydapt®) - Modul 3 A. 2017.
22. Novartis Pharma (Novartis). Fachinformation Rydapt® 25 mg Weichkapseln November 2017.
23. Ovayolu Ö, Ovayolu N, Kaplan E, Pehlivan M, Karadağ G. Symptoms and quality of life before and after stem cell transplantation in Cancer. *Pakistan Journal of Medical Sciences*. 2013;29(3).
24. Peloquin GL, Chen YB, Fathi AT. The evolving landscape in the therapy of acute myeloid leukemia. *Protein & cell*. 2013;4(10):735-46.
25. Pfizer Europe MA EEIG (Pfizer). Fachinformation Mylotarg® 5 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Juli 2018.
26. Pfizer Inc. (Pfizer). Statistical Analysis Plan Gemtuzumab Ozogamicin (PF-05208747Protocol ALFE-0701 [MyloFrance 3]): Multicentre, randomized, phase 3 study of fractionated doses of the monoclonal antibody [drug conjugate] Gemtuzumab Ozogamicin (Mylotarg) in addition to Daunorubicin + Cytarabine for induction and consolidation therapy in patients with Acute Myeloid Leukaemia (AML) aged 50-70 years. Version #3 (26.05.2015). 2015.
27. Pfizer Inc. (Pfizer). Clinical Study Report WS936568 (ALFA-0701 [MyloFrance 3]): Multicenter, Randomized, Phase 3 Study of Fractionated Doses of the Monoclonal Antibody [drug conjugate] Gemtuzumab Ozogamicin (Mylotarg) in Addition to Daunorubicin + Cytarabine for Induction and Consolidation Therapy in Patients With Acute Myeloid Leukemia (AML) Aged 50 to 70 Year. Aktualisierte Version 26.07.2016. 2016.
28. Pfizer Inc. (Pfizer). Clinical Study Report WS936568 (ALFA-0701 [MyloFrance 3]): Multicenter, Randomized, Phase 3 Study of Fractionated Doses of the Monoclonal Antibody [drug conjugate] Gemtuzumab Ozogamicin (Mylotarg) in Addition to Daunorubicin + Cytarabine for Induction and Consolidation Therapy in Patients With Acute Myeloid Leukemia (AML) Aged 50 to 70 Year. Aktualisierte Version 26.07.2016. - Appendix 16.1.2 Sample Case Report Form. 2016.
29. Pfizer Pharma GmbH (Pfizer). Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Gemtuzumab Ozogamicin (Mylotarg®) - Modul 4 A. 2018.
30. Pfizer Pharma GmbH (Pfizer). Herleitung der Zielpopulation von Gemtuzumab Ozogamicin - Revision zur Stellungnahme. 2018.

31. Sherman AE, Motyckova G, Fega KR, Deangelo DJ, Abel GA, Steensma D, et al. Geriatric assessment in older patients with acute myeloid leukemia: a retrospective study of associated treatment and outcomes. *Leukemia research*. 2013;37(9):998-1003.
32. Sternberg DW, Licht JD. Therapeutic intervention in leukemias that express the activated fms-like tyrosine kinase 3 (FLT3): opportunities and challenges. *Curr Opin Hematol*. 2005;12(1):7-13.
33. Unkel S, Amiri M, Benda N, Beyersmann J, Knoerzer D, Kupas K, et al. On estimands and the analysis of adverse events in the presence of varying follow-up times within the benefit assessment of therapies. *Pharm Stat*. 2018.
34. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD). Datenabfrage Inzidenz AML C92.0 2014. Data on file. 2018 [25.06.2018].

## 5.2 Stellungnahme der medac GmbH

Datum	13.12.2018
Stellungnahme zu	Gemtuzumab Ozogamicin/Mylotarg®/Vorgang: 2018-09-01-D-380
Stellungnahme von	<i>medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: medac

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Bestimmung der Arzneimittelkosten</p> <p>Gemtuzumab Ozogamicin wird in Kombination mit den Wirkstoffen Daunorubicin und Cytarabin durchgeführt. Die Behandlung mit Daunorubicin und Cytarabin wird empfohlen im stationären Bereich. <b>[1]</b> <b>[2][3]</b></p> <p>Die Durchführung der Chemotherapie bezieht sich auf die Induktion und Konsolidierungsphase.</p> <p>Durch den Einsatz im stationären Bereich sind die anfallenden Arzneimittelkosten über das DRG System abgebildet und finanziert.</p> <p>Bitte erläutern Sie vor diesem Hintergrund, die Berechnung der Arzneimittelkosten, die der pharmazeutische Unternehmer in seinem Dossier dargestellt hat.</p>	<p>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.</p>

### Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: medac

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	

## **Literaturverzeichnis**

[1] Fachinformation Daunorubicin

[2] Fachinformation Cytarabin

[3] Fachinformation Gemtuzumab

### 5.3 Stellungnahme der Janssen-Cilag GmbH

Datum	10. Dezember 2018
Stellungnahme zu	Gemtuzumab Ozogamicin / Mylotarg®
Stellungnahme von	Janssen-Cilag GmbH Johnson & Johnson Platz 1 41470 Neuss

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die Janssen-Cilag GmbH (Janssen) nimmt zum folgenden Thema Stellung:  1. Berechnung der Inzidenz	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Berechnung der Inzidenz</u></p> <p>Anmerkung Janssen:</p> <p>Zur Berechnung der Inzidenz hat der Hersteller die Daten vom Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) herangezogen [1]. Dabei verwendet der Hersteller den ICD-10-Code: C92.0 [2]. In der ICD-10-Klassifikation werden folgende AML-Subtypen unter der Ziffer C92.0 erfasst [3]:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Akute myeloische Leukämie, minimal differenziert</li> <li>• Akute myeloische Leukämie (mit Ausreifung)</li> <li>• AML1/ETO</li> <li>• AML M0</li> <li>• AML M1</li> <li>• AML M2</li> <li>• AML mit t(8;21)</li> <li>• AML (ohne eine FAB-Klassifizierung) o.n.A.</li> <li>• Refraktäre Anämie mit Blastenkrise in Transformation</li> </ul> <p>Patienten die nach der FAB-Klassifikation einen M4, M5, M6 oder M7 AML-Subtyp haben, können jedoch durch die Ziffer C92.0 nicht erfasst werden. Diese vier Subtypen der AML werden unter den</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>folgenden ICD-10-Ziffern kodiert:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• M4 – C92.5</li><li>• M5 – C93.0</li><li>• M6 – C94.0</li><li>• M7 – C94.2</li></ul> <p>In der Publikation von Canaani et al. 2016 [4] werden 1.690 AML-Patienten des EBMT-Registers die eine Stammzelltransplantation erhalten haben retrospektiv untersucht. Die Anzahl an Patienten der FAB-Klassifikationen M0, M1, M2, M4, M5 und M6/7 wird dort wie folgt angegeben:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• M0 = 132</li><li>• M1 = 432</li><li>• M2 = 465</li><li>• M4 = 252</li><li>• M5 = 334</li><li>• M6/7 = 75</li><li>• Gesamt = 1.690</li></ul> <p>Patienten mit einer FAB-Klassifikation M4, M5 oder M6/7 machen demnach 39 % der gesamten dort untersuchten Population aus. Ein nicht unerheblicher Teil an AML-Patienten lässt sich somit nicht mit der Ziffer C92.0 alleine adäquat erheben. Der Hersteller diskutiert</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>nicht das Ausmaß einer möglichen Unterschätzung.</p> <p>Der Hersteller geht bei der Berechnung der Zielpopulation davon aus, dass alle unbehandelten Patienten mit einer de-novo CD33 positiven AML mit einem Alter über 15 Jahren für die Behandlung mit Gemtuzumab Ozogamicin infrage kommen. Die Zulassung von Gemtuzumab Ozogamicin schließt gemäß der Fachinformation jedoch nur Patienten ein, die für eine intensive Induktionschemotherapie infrage kommen [5]. Patienten mit einer de-novo CD33 positiven AML mit einem Alter über 15 Jahren, die nicht für eine intensive Induktionschemotherapie infrage kommen werden entgegen der Fachinformation nicht aus der Zielpopulation ausgeschlossen. Entsprechend des Dossiers von Midostaurin machen de-novo positiven AML-Patienten mit einem Alter über 15 Jahren und die für eine intensive Induktionschemotherapie infrage kommen ca. 58 % aus [6]. Ein nicht unerheblicher Teil der Zielpopulation setzt sich somit aus Patienten zusammen, die nicht für eine Gemtuzumab Ozogamicin Therapie infrage kommen, wie es auch das IQWiG in seinem Bericht kommentiert [9]. Der Hersteller diskutiert nicht das Ausmaß einer möglichen Überschätzung.</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Der Ausschluss relevanter ICD-10-Ziffern in der Inzidenzberechnung, sowie die fehlende Betrachtung von Patienten die nicht für eine intensive Induktionschemotherapie infrage kommen, sollte bei der Festlegung der Zielpopulation berücksichtigt werden.</p>	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p>

## Literaturverzeichnis

1. Robert Koch Institut. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage zur Inzidenz der Akuten myeloischen Leukämie. Verfügbar unter: <http://www.krebsdaten.de/> [zuletzt abgerufen am 11.12.2018].
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. 2018. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach §35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel §12 Nr.1 Satz 2 VerfO Wirkstoff. Gemtuzumab Ozogamicin. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/382/> [zuletzt abgerufen am 11.12.2018].
3. Deutsche Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI). 2018. ICD-10-GM Version 2018. Verfügbar unter: <https://www.dimdi.de/static/de/klassifikatione-/icd/icd-10-gm/kode-suche/htmlqgm2018/block-c81-c96.htm/> [zuletzt abgerufen am: 11.12.2018].
4. Canaani J, Beohou E, Labopin M, et al. *Impact of FAB classification on predicting outcome in acute myeloid leukemia, not otherwise specified, patients undergoing allogeneic stem cell transplantation in CR1: An analysis of 1690 patients from the acute leukemia working party of EBMT.* Am J Hematol 2017; 92: 344-350
- 5 Pfizer Europe MA EEIG. *Fachinformation MYLOTARG® 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Juli 2018.* Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/022016/> [zuletzt abgerufen am: 11.12.2018].
- 6 Gemeinsamer Bundesausschuss. 2018. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach §35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel §12 Nr.1 Satz 2 VerfO Wirkstoff. Midostaurin Teil A. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/320/> [zuletzt abgerufen am 11.12.2018].
- 7 Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). *GemtuzumabOzogamicin (akute myeloische Leukämie) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V Dossierbewertung 27.11.2018 1.0 Auftrag: G18-09 Version: Stand: IQWiG-Berichte – Nr. 680 Dossierbewertung G18-09 Version 1.0.* Verfügbar unter: <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/gesundheitsoekonomie/g18-09-gemtuzumab-ozogamicin-akute-myeloische-leukaemie-bewertung-gemaess-35a-abs-1-satz-11-sgb-v.10489.html/> [zuletzt abgerufen am 11.12.2018].

#### 5.4 Stellungnahme der Celgene GmbH

Datum	18. Dezember 2018
Stellungnahme zu	Gemtuzumab Ozogamicin / Mylotarg®
Stellungnahme von	<i>Celgene GmbH</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Celgene

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Celgene GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 15 ff.	<p>Anmerkung:</p> <p>Gemäß G-BA Bewertung vom 3.12.2018 wurde der Endpunkt ereignisfreies Überleben (EFS) als nicht patientenrelevant eingestuft. Des Weiteren besteht laut Nutzenbewertung Unklarheit über die Patientenrelevanz des Endpunktes rezidivfreies Überleben.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Celgene ist der Ansicht, dass die beiden genannten Endpunkte im vorliegenden Anwendungsgebiet der akuten myeloischen Leukämie (AML) patientenrelevant sind. Insbesondere im Therapiegebiet der AML, die eine äußerst schlechte Prognose für Patienten darstellt und unbehandelt sehr schnell zum Tod führt (1-3), haben diese Endpunkte einen hohen Stellenwert. Sie dienen dazu, die Effektivität und letztlich den Wert einer Therapie für den Patienten zu messen.</p> <p><b>Ereignisfreies Überleben (EFS)</b></p> <p>Die europäische Leitlinie des European Leukemia Net (ELN) empfiehlt das Ereignisfreie Überleben als Endpunkt in klinischen</p>	<p>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</p>

Stellungnehmer: Celgene GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Studien (1). Er besitzt den Vorteil, dass er direkt Aufschluss über die Effektivität einer Therapie liefert, indem er - anders als der Endpunkt Gesamtüberleben - nicht durch Folgetherapien oder Cross-Over-Ereignisse im Rahmen von klinischen Studien beeinflusst werden kann (4).</p> <p>Das EFS wurde definiert als die Zeit von Randomisierung bis zum Tag des Induktionsversagens, eines Rezidivs oder Todes jeglicher Ursache, je nachdem, welches Ereignis zuerst eintrat. Da das Eintreten des Todes per se als patientenrelevant zu betrachten ist, möchten wir in Folge darlegen, dass auch die anderen beiden Ereignisse des Kombinationsendpunktes EFS, das <i>Auftreten eines Rezidivs</i> und das <i>Induktionsversagen</i>, als patientenrelevant zu betrachten sind. In der Konsequenz muss in unseren Augen der Kombinationsendpunkt EFS daher insgesamt als patientenrelevant betrachtet werden.</p> <p><i>Patientenrelevanz des Endpunktes: Auftreten eines Rezidivs</i></p> <p>Die objektive und zeitnahe Feststellung eines hämatologischen Rezidivs erfolgt über die Bestimmung der Blastenwerte in Blut und Knochenmark (1). Aufgrund des akuten Verlaufs der Erkrankung, geht ein gemessener Blastenanstieg, der ein Kriterium eines Rezidivs darstellt, mit einer deutlichen Verschlechterung der</p>	<p>Induktionsversagen ein, definiert als Nicht-Erreichen einer kompletten Remission (CR und CRp) nach ein bis zwei Induktionszyklen bzw. nach Salvagetherapie.</p> <p>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.</p> <p>Die Endpunktkomponenten Tod und Rezidiv sind bei geeigneter Operationalisierung, wie zuvor beschrieben, unmittelbar patientenrelevant.</p> <p>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.</p> <p>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 %</p>

Stellungnehmer: Celgene GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Blutbildung beim Patienten einher. Dies nimmt der Patient in Folge unter anderem über eine erhöhte Infektionsrate, Blutungskomplikationen und eine Anämiesymptomatik wahr (5). Unbehandelt führt die zunehmende Verschlechterung der Blutbildung schnell zum Tod (3). Bei Auftreten eines Rezidivs liegt das mediane Gesamtüberleben für AML-Patienten in Deutschland nur noch bei etwa sechs Monaten (6).</p> <p>Somit ist der Patient beim Auftreten eines Rezidivs akut mit einem lebensbedrohlichen Fortschreiten der Erkrankung konfrontiert. Dadurch entsteht für den Patienten eine enorme psychische Belastung. Des Weiteren zieht ein Rezidiv immer eine Indikation zur Therapieeinleitung nach sich, sofern die Erkrankung nicht unmittelbar zum Tode führen soll. Aktuelle Leitlinien zur Therapie einer rezidivierten AML empfehlen intensive Salvage-Chemotherapien mit anschließender allogener Stammzelltransplantation, wenn der Allgemeinzustand des Patienten dies zulässt (1, 2). Für Patienten mit AML ist das Auftreten eines Rezidivs ein relevantes Ereignis, da sich direkt eine weitere Therapie anschließt, die mit weiteren erheblichen Belastungen verbunden ist.</p> <p>In Übereinstimmung mit den genannten Punkten, zeigte sich in Analysen von patientenberichteten Endpunkten zur gesundheitsassoziierten Lebensqualität bei Patienten mit rezidivierter AML eine schwerere Symptombelastung, eine</p>	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: Celgene GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>ausgeprägtere Notlage und eine niedrigere Lebensqualität als bei Patienten mit <i>de novo</i> AML (7, 8). Diese Endpunkte korrelieren dabei direkt mit dem Remissionsstatus der Patienten (7) unabhängig von eventuell anhaltenden Folgen einer vorherigen Therapie.</p> <p>In der Summe ist das „Auftreten eines Rezidivs“ folglich in der Indikation AML als patientenrelevant zu betrachten.</p> <p><i>Patientenrelevanz des Endpunktes: Induktionsversagen</i></p> <p>Der Therapieanspruch von AML-Patienten, die eine intensive Chemotherapie erhalten, ist grundsätzlich als potentiell kurativ zu betrachten (2). Bei Patienten, bei denen die Induktionstherapie nicht zu einer Komplettremission führt (Induktionsversagen), stehen aufgrund des sehr raschen Verlaufs der Erkrankung folglich vor einer akut lebensbedrohlichen Situation.</p> <p>Diese ist für den Patienten unweigerlich psychisch und körperlich sehr belastend, da in der Folge eine Heilung der Erkrankung nach aktuellen Therapieleitlinien nur durch eine allogene Blutstammzelltransplantation möglich ist. Diese ist mit erheblichen Nebenwirkungen und einer signifikanten behandlungs-assoziierten Mortalität verbunden (1, 2, 9). In der Konsequenz besteht für Patienten mit Induktionsversagen, die nicht für eine allogene</p>	

Stellungnehmer: Celgene GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Transplantation qualifizieren, nur noch ein palliativer Therapieanspruch, der mit einer sehr kurzen Lebenserwartung verbunden ist (9). Das Eintreten eines Induktionsversagens ist nach unserer Ansicht somit als patientenrelevant zu betrachten.</p> <p>Zusammenfassend sind neben dem patientenrelevanten Endpunkt Tod auch die weiteren Komponenten des EFS - Induktionsversagen sowie das Auftreten eines Rezidivs - direkt patientenrelevant. Folglich ist der gesamte Kombinationsendpunkt als patientenrelevant zu bewerten.</p> <p><b>Rezidivfreies Überleben</b></p> <p>Das rezidivfreie Überleben unterscheidet sich vom EFS per Definition darin, dass der gemessene Zeitraum bis zum Eintreten eines Rezidivs oder des Todes nur bei Patienten mit einem hämatologischen Ansprechen erfasst wird. Somit sind die Ableitungen zur Patientenrelevanz des Auftretens eines Rezidivs, die bereits für das EFS angeführt wurden auch für den Endpunkt rezidivfreies Überleben gültig.</p> <p>Dies wiederum bedeutet, dass auch das rezidivfreie Überleben einen unmittelbar patientenrelevanten Endpunkt darstellt, dem insbesondere in einer lebensbedrohlichen Erkrankung wie der AML eine große Bedeutung für die Teilgruppe an Patienten zukommt, die</p>	<p>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 &lt; 100·109/L) wurden in dieser Auswertung erfasst.</p> <p>Da durch die alleinige Berücksichtigung von Patienten mit einer Komplettremission nach Induktionstherapie ein Bruch der initialen Randomisierung erfolgte, sind die Ergebnisse potenziell hochverzerrt.</p>

Stellungnehmer: Celgene GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	eine Komplettremission durch die Primärtherapie erreicht haben.	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: Celgene GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		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).

## Literaturverzeichnis

1. H. Döhner, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood*. 2017;129(4):424-47.
2. C. Röllig, et al. Leitlinie der DGHO - Akute Myeloische Leukämie (AML). 2018. Zugriff am 14. Dezember 2018. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/akute-myeloische-leukaemie-aml/@@view/html/index.html>.
3. C. M. Southam, L. F. Craver, H. W. Dargeon, J. H. Burchenal. A study of the natural history of acute leukemia with special reference to the duration of the disease and the occurrence of remissions. *Cancer*. 1951;4(1):39-59.
4. C. D. Bloomfield, et al. Time to repeal and replace response criteria for acute myeloid leukemia? *Blood Rev*. 2018;32(5):416-25.
5. E. L. Tomaszewski, et al. The Patient Perspective on Living with Acute Myeloid Leukemia. *Oncol Ther*. 2016;4(2):225-38.
6. T. Heinicke, et al. Prognostic Factors for Overall Survival in Relapsed Acute Myeloid Leukemia. *Blood*. 2014;124(3666).
7. N. Kayastha, S. P. Wolf, S. C. Locke, G. P. Samsa, A. El-Jawahri, T. W. LeBlanc. The impact of remission status on patients' experiences with acute myeloid leukemia (AML): an exploratory analysis of longitudinal patient-reported outcomes data. *Support Care Cancer*. 2018;26(5):1437-45.
8. Bhavik J. Pandya, Anna Hadfield, Bruno C. Medeiros, Samuel Wilson, Cat N. Bui, Tom Bailey. Quality of life of acute myeloid leukemia patients in a real-world setting. *Journal of Clinical Oncology*. 2017;e18525.
9. J. Kell. Considerations and challenges for patients with refractory and relapsed acute myeloid leukaemia. *Leuk Res*. 2016;47:149-60.

## 5.5 Stellungnahme der Jazz Pharmaceuticals

Datum	20. Dezember 2018
Stellungnahme zu	Gemtuzumab Ozagamicin / Mylotarg
Stellungnahme von	Jazz Pharmaceuticals

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Jazz Pharmaceuticals

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Gemtuzumab Ozagamicin (GO) 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).</p> <p>Somit handelt es sich um Patienten mit sogenannter de novo oder primärer AML. Patienten mit sekundärer, therapieassoziiertes AML und Patienten mit AML, die aus einem myeloproliferativen Syndrom oder einem bekannten myelodysplastischen Syndrom herrührt, sind vom Anwendungsgebiet ausgeschlossen. De novo AML ist typischerweise mit anderen genetischen Mutationen assoziiert als die sekundäre AML oder AML-MDS (myelodysplastisches Syndrom) (Döhner 2017). Die Standardtherapie zur Behandlung von jüngeren und älteren, fitten Patienten mit de novo AML besteht seit vielen Jahren unverändert in einer oder zwei Induktionstherapien mit einem Anthrazyklin (z.B. Daunorubicin) in Kombination mit Cytarabin, bekannt als 7 + 3 Schema. Nach Erreichen einer kompletten Remission (CR) und je nach Prognose, entsprechend der Kriterien des European Leukemia Network (ELN), wird im Anschluss eine Konsolidierung / Postremissionstherapie mit hochdosiertem oder intermediär dosiertem Cytarabin oder eine allogene Blutstammzelltherapie empfohlen (Röllig 2018). Bei jüngeren Patienten werden mit der Induktion höhere Remissionsraten (60-80%) als bei älteren Patienten (40-60%) erzielt (Röllig 2018).</p>	<p>Siehe Stellungnahme zu spezifischen Aspekten.</p>

Stellungnehmer: Jazz Pharmaceuticals

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Patienten der Studie ALFA-0701 konnten unter Berücksichtigung des ECOG- Performance Status, des Alters, des molekularen und zytogenetischen Risikostatus für eine allogene Stammzelltherapie (SZT) in Betracht gezogen werden. Entsprechend den Leitlinien kann auch für Patienten mit Rezidiv eine SZT im Rahmen einer Salvage-Therapie als Behandlungsoption herangezogen werden.</p> <p>Die Studie ALFA-0701 entspricht somit in der Induktionstherapie dem therapeutischen Standard, in der Konsolidierung wurde eine Kombination von Daunorubicin und Cytarabin eingesetzt.</p>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Jazz Pharmaceuticals

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 15, Tabelle 4	<p>Anmerkung: Das hämatologische Ansprechen, definiert als complete remission und complete remission mit verbleibender Thrombozytopenie (Thrombozytenzahl &lt; 100 x 10<sup>9</sup>/l) (CR, CRp), wird nicht als patientenrelevant in der Nutzenbewertung angesehen. Dennoch werden die Ergebnisse aufgrund der besonderen klinischen Bedeutung ergänzend abgebildet.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Die AML ist eine Erkrankung mit individuell unterschiedlichen und unspezifischen Symptomen. Manche Patienten haben kaum Symptome und die Leukämie wird eher zufällig im Rahmen einer Routineuntersuchung entdeckt (Döhner 2010). Nach einer intensiven chemotherapeutischen Induktionstherapie der AML benötigen die Patienten meist eine lange Erholungsphase von der belastenden Chemotherapie bevor sie einer konsolidierenden Therapie zugeführt werden können. Die klinische Symptomatik der Patienten ist dann überwiegend von den Nebenwirkungen der vorangegangenen Chemotherapie geprägt, so dass ein klinisches Ansprechen nicht sicher differenziert oder beurteilt werden kann. Eine Entscheidung über die nachfolgende Therapie würde nicht aufgrund Symptomatik getroffen werden können. Die komplette Remission stellt den einzigen eindeutigen Indikator für die</p>	<p>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 109/L nicht übersteigen, Transfusionsfreiheit vorliegen und zudem kein Nachweis leukämischer Blasten im peripheren Blut oder einer extramedullärer Erkrankung vorliegen. Die Thrombozytenzahl musste mindestens 1011/L betragen, andernfalls war dies als CRp zu werten.</p> <p>Für den Endpunkt Hämatologisches Ansprechen (CR/CRp)</p>

Stellungnehmer: Jazz Pharmaceuticals

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Wirksamkeit der Chemotherapie und damit das Entscheidungskriterium für die nachfolgenden Behandlungen in Form der Konsolidierung und/oder SZT dar. Da die CR eine besondere klinische Bedeutung für den Patienten in Bezug auf die weitere Behandlung hat, sollte dieser Endpunkt als patientenrelevanter Endpunkt eingestuft werden.</p>	<p>lagen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen vor.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: Jazz Pharmaceuticals

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Konsequenz.
Seite 20, Patientenrelevanz	Anmerkung: Das Erreichen einer CR oder einer CR mit unvollständigem hämatologischen Ansprechen (CRi oder CRp: Morphologische komplette Remission mit inkompletter Regeneration (CRi/CRp), Blasten im Knochenmark <5%, Abwesenheit von Auerstäbchen und extramedullären Manifestationen, Neutrophile <1000/µl (CRi) und/oder Thrombozyten <100.000/µl (CRp)) stellt im Anschluss an die Induktion den entscheidenden Faktor für den Beginn einer potenziell kurativen Konsolidierungstherapie dar (Bloomfield 2018). Weitere Faktoren, die zu diesem Zeitpunkt die Einleitung der Konsolidierungstherapie bestimmen, werden in den Leitlinien nicht benannt (Döhner 2018, Röllig et al. 2018). Patientenrelevante Effekte, wie bspw. eine potentielle Heilung, sind nur mit dem Erreichen einer CR/(CRp, CRi) zu erwarten. Ohne das Erreichen einer CR/(CRp, CRi) hat die AML eine äußerst ungünstige Prognose und keine Aussicht auf Heilung.  Vorgeschlagene Änderung:	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Jazz Pharmaceuticals

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Das Erreichen einer CR/(CRp, CRi) kann mit der Möglichkeit zum Beginn einer kurativen Konsolidierungstherapie gleichgesetzt werden. Die Bestimmung der CR/(CRp, CRi) stellt deshalb einen patientenrelevanten Endpunkt dar. Patientenrelevante Effekte, z.B. eine potenzielle Heilung, sind nur mit Erreichen einer CR/(CRp, CRi) in der Indikation AML zu erwarten (Brandt 2017, Röllig 2018, Bloomfield 2018).</p> <p>Der Endpunkt wird als unmittelbar patientenrelevant eingestuft.</p>	
Seite 22, Patientenrelevanz	<p>Anmerkung: Beim Endpunkt rezidivfreies Überleben wird seitens des G-BA formuliert: „Es wird als kritisch bewertet, dass die Bestimmung der CR nicht nach Abschluss des potenziell kurativen Therapieansatzes (nach Konsolidierung), sondern bereits nach Induktion erfolgte.“</p> <p>Die Bestimmung der CR/(CRp, CRi) muss in der Indikation AML immer im Anschluss an die Induktion erfolgen, da das Erreichen der CR/(CRp, CRi) die weitere Therapie, insbesondere die Konsolidierung oder SZT bestimmt (Appelbaum 2007, Brandt 2017, Bloomfield 2018, Medeiros 2018).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Die Bestimmung der CR/(CRp, CRi) nach Induktion stellt einen patientenrelevanten Endpunkt dar, da die weitere Therapie und</p>	<p>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 &lt; 100·109/L) wurden in dieser Auswertung erfasst.</p> <p>Da durch die alleinige Berücksichtigung von Patienten mit einer Komplettremission nach Induktionstherapie ein Bruch der initialen Randomisierung erfolgte, sind die Ergebnisse potenziell hochverzerrt.</p> <p>Aufgrund des kurativen Therapieanspruchs der in der Studie ALFA-0701 durchgeführten Therapieregime (Induktion in Verbindung mit</p>

Stellungnehmer: Jazz Pharmaceuticals

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Prognose vom Erreichen einer CR/(CRp, CRi) abhängen.	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: Jazz Pharmaceuticals

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
		herangezogen. Das rezidivfreie Überleben war im Interventionsarm 9,6 Monate länger als im Vergleichsarm (21,7 Monate vs. 12,1 Monate).
Seite 26, Anmerkung 3)	<p>Anmerkung:</p> <p>Stammzelltransplantationen stellen bei der Behandlung der AML eine wichtige Form der Konsolidierung dar und werden in den Leitlinien empfohlen. Als potentiell kurative Maßnahme beeinflusst die SZT als Konsolidierung das Auftreten von Todesfällen und ist in der Tat von verschiedenen Faktoren, wie dem Ansprechen auf die Induktionstherapie, dem Gesundheitszustand und dem zytogenetischen Risiko abhängig.</p> <p>Als Teil der Gesamttherapie muss der Effekt der SZT auf das Gesamtüberleben mitberücksichtigt werden, selbst wenn durch die SZT eine Verzerrung auf den Endpunkt Überleben auftreten kann.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Stammzelltransplantationen zählen entsprechend den Leitlinien zur Konsolidierungstherapie. Die Entscheidung für eine SZT wird von den behandelnden Ärzten und den Patienten aufgrund der Ansprechrate, dem Gesundheitszustand und den zytogenetischen Risikofaktoren getroffen und muss patientenindividuell entschieden werden. SZT stellen keine Verzerrung dar, sondern sind ein wichtiger Bestandteil des Therapiekonzeptes zur Behandlung der AML.</p>	<p>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.</p>

Stellungnehmer: Jazz Pharmaceuticals

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Seite 6f.; kosten der Thera pie	<p>Anmerkung:</p> <p>Gemtuzumab Ozagamicin wird als Teil der Kombinationstherapie mit Daunorubicin und Cytarabin nur im stationären Bereich verabreicht. Die Kalkulation der Kosten auf Basis der Hilfstaxe bezieht sich hingegen auf den ambulanten Bereich. Die Kosten der GKV im stationären Bereich ergeben sich aus den zugrundeliegenden Fallpauschalen (DRGs) sowie ggf. anzusetzenden Zusatzentgelten oder NUB-Entgelten gemäß § 6 Abs. 2 KHEntGG. Die GKV Kosten sind im stationären Bereich daher nicht unmittelbar aus der Lauer-Taxe ableitbar.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Jahrestherapiekosten für GO werden als Herstellerabgabepreis in der Klinik zuzüglich der Mehrwertsteuer ausgewiesen. Das IQWiG ist sich bewusst, dass die Jahrestherapiekosten nur dann für die GKV separat anfallen, wenn für den Wirkstoff GO ein separates NUB-Entgelt oder Zusatzentgelt zwischen dem Krankenhaus und den Kostenträgern vereinbart worden ist.</p> <p>Die Angabe der Jahrestherapiekosten auf Basis der Lauer-Taxe kann nur als Basis für die Verhandlungen zum Erstattungsbetrag gemäß § 130b SGB V herangezogen werden, wobei dies aufgrund der unterschiedlichen Preisbildung nicht den tatsächlichen Kosten im stationären Bereich entsprechen muss.</p>	<p>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.</p>

## Literaturverzeichnis:

Appelbaum, F. R., Rosenblum, D., Arceci, R. J., Carroll, W. L., Breitfeld, P. P. et al. End points to establish the efficacy of new agents in the treatment of acute leukemia. *Blood* 2007; 109(5): 1810-6.

Bloomfield, C. D., Estey, E., Pleyer, L., Schuh, A. C., Stein, E. M. et al. Time to repeal and replace response criteria for acute myeloid leukemia? *Blood Rev* 2018; 32(5): 416-425.

Brandts, C., Kim, A., Serve, H., Kompetenznetzwerk Leukämie, Die Akute Myeloische Leukämie (AML) des Erwachsenen. URL: <http://www.leukaemihilfe-rhein-main.de/files/filemanager/akute-myeloische-leukaemie.pdf>, [Aufgerufen am: 13.12.18]. 2017

Röllig, C., Beelen, D. W., Braess, J., Greil, R., Niederwieser, D. et al., DGHO, Akute Myeloische Leukämie (AML) - Leitlinie. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/akute-myeloische-leukaemie-aml/@@view/html/index.html>, [Aufgerufen am: 13.12.18]. 2018

Dohner, H., Estey, E. H., Amadori, S., Appelbaum, F. R., Buchner, T. 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.

Dohner, H., Estey, E., Grimwade, D., Amadori, S., Appelbaum, F. R. et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood* 2017; 129(4): 424-447.

Medeiros, B. C. Interpretation of clinical endpoints in trials of acute myeloid leukemia. *Leuk Res* 2018; 68: 32-39.

## 5.6 Stellungnahme des vfa

Datum	21.12.2018
Stellungnahme zu	Gemtuzumab Ozogamicin (Mylotarg®)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e. V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Dr. Sebastian Werner</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Hintergrund</b></p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 03.12.2018 eine von der Geschäftsstelle des G-BA erstellte Nutzenbewertung für den Wirkstoff Gemtuzumab Ozogamicin (Mylotarg®), ein Orphan Drug von Pfizer Pharma GmbH veröffentlicht.</p> <p>Gemtuzumab Ozogamicin ist zugelassen 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).</p> <p>Die Nutzenbewertung des G-BA wurde auf Grundlage der pivotalen randomisiert-kontrollierten Phase-III-Studie (ALFA-0701) durchgeführt. In der zusammenfassenden Darstellung der Ergebnisse sieht der G-BA negative Effekte im Bereich der Nebenwirkungen (SUE und UE, das zum Abbruch der Studienmedikation) führte. Nach § 35a SGB V gilt der Zusatznutzen eines Arzneimittels für seltene Leiden durch die Zulassung als belegt.</p>	
<p><b>Relevante Teile der zulassungsbegründenden und nutzentragenden Evidenz in der Bewertung der G-BA-Geschäftsstelle als nicht bewertungsrelevant eingestuft</b></p> <p>Kritisch festzustellen ist, dass der G-BA-Geschäftsstelle eine Reihe an zulassungsbegründeten und nutzentragenden Endpunkten mit statistisch signifikanten Vorteilen wie „Ereignisfreies Überleben“, „Rezidivfreies Überleben“ oder „Hämatologisches Ansprechen (CR/CRp)“ in seiner Bewertung nicht berücksichtigt hat. Insb. werden die Ergebnisse zu diesen Endpunkten nicht in der Zusammenfassung</p>	<p>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</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>der Bewertung dargestellt. Die Patientenrelevanz der Endpunkte wurde von G-BA-Geschäftsstelle nicht anerkannt oder als unklar bezeichnet.</p> <p>Die Vorgehensweise in der Nutzenbewertung widerspricht der bestehenden Beschlusspraxis des G-BA, in der im Therapiegebiet der akuten myeloischen Leukämie die Rezidive als Endpunkt für das Versagen des primären Therapieansatzes und damit der potentiellen Heilung der Erkrankung als patientenrelevant beurteilt wurden. Auch der Endpunkt Komplettremission (CR) wurde vom G-BA bereits als wichtiger und relevanter Endpunkt für die Therapieentscheidung und die Nutzenbewertung eingestuft, da die Komplettremission mit einer für den Patienten spürbaren Abnahme von Krankheitssymptomen verbunden ist (siehe Beschluss zu Midostaurin vom 05.04.2018).</p> <p>Generell ist zudem zu kritisieren, dass Nichtberücksichtigung der best verfügbaren Evidenz insgesamt der in der Nutzenbewertung verankerten Vorgabe des G-BA widerspricht, eine Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens „auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien“ durchzuführen. Eine Bewertung, in der die zulassungsbegründenden Studienergebnisse ausgeschlossen wird, genügt jedoch nicht dieser Vorgabe. Die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt vielmehr auf Basis eines selektiven Ausschnitts der für die Zulassung relevanten Ergebnisse.</p>	<p>Thrombozytopenie (CRp, Thrombozytenzahl &lt; 100·10<sup>9</sup>/L) wurden in dieser Auswertung erfasst.</p> <p>Da durch die alleinige Berücksichtigung von Patienten mit einer Komplettremission nach Induktionstherapie ein Bruch der initialen Randomisierung erfolgte, sind die Ergebnisse potenziell hochverzerrt.</p> <p>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 potentiellen Heilung der Erkrankung patientenrelevant.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Gesamtbewertung lediglich ergänzend herangezogen. Das rezidivfreie Überleben war im Interventionsarm 9,6 Monate länger als im Vergleichsarm (21,7 Monate vs. 12,1 Monate).</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Die Endpunktkomponenten Tod und Rezidiv sind bei geeigneter Operationalisierung, wie zuvor beschrieben, unmittelbar patientenrelevant.</p> <p>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.</p> <p>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</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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 109/L nicht übersteigen, Transfusionsfreiheit vorliegen und zudem kein Nachweis leukämischer Blasten im peripheren Blut oder einer extramedullärer Erkrankung vorliegen. Die Thrombozytenzahl musste mindestens 1011/L betragen, andernfalls war dies als CRp zu werten.</p> <p>Für den Endpunkt Hämatologisches Ansprechen (CR/CRp) lagen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen vor.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p>

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	

**Literatur:**

## 5.7 Stellungnahme der DGHO

Datum	24. 12. 2018
Stellungnahme zu	Gemtuzumab Ozogamicin
Stellungnahme von	DGHO

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

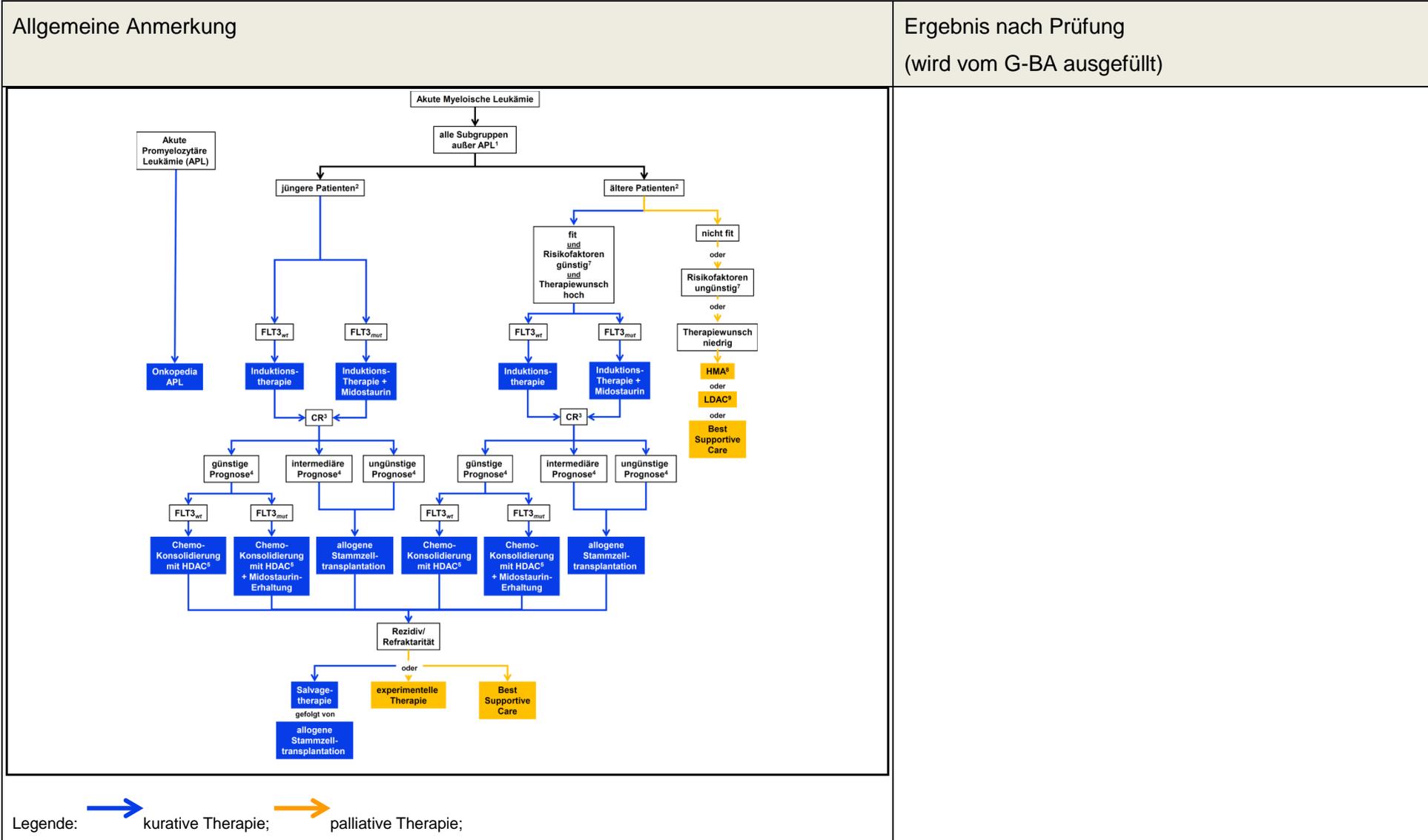
Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																
<p><b>1. Zusammenfassung</b></p> <p>Dies ist die dritte frühe Nutzenbewertung eines neuen Arzneimittels zur Therapie der neudiagnostizierten akuten myeloischen Leukämie (AML). Gemtuzumab Ozogamicin (Mylotarg®) ist ein Antikörper-Konjugat. Es ist zugelassen für die Erstlinientherapie von Patienten mit AML <math>\geq 15</math> Jahre, in Kombination mit Cytarabin und Daunorubicin. Der G-BA hat aufgrund des Orphan-Drug-Status den Bericht selbst erstellt. Einen Überblick über die Subgruppen und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.</p> <p><b>Tabelle 1: Vorschläge zum Zusatznutzen von Gemtuzumab Ozogamicin</b></p> <table border="1" data-bbox="147 799 1323 1050"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Subgruppe</th> <th rowspan="2">ZVT</th> <th colspan="2">pU</th> <th colspan="2">G-BA</th> </tr> <tr> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnis-Sicherheit</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnis-sicherheit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Akute Myeloische Leukämie</td> <td>-</td> <td>nicht quantifizierbar</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>Legende: pU – pharmazeutischer Unternehmer, ZVT – zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Unsere Anmerkungen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Basis der frühen Nutzenbewertung von Gemtuzumab Ozogamicin (GO) bei der AML ist ALFA-0701, eine multizentrische, in Frankreich durchgeführte, offene Phase-III-Studie bei Patienten im Alter zwischen 50-70 Jahren. Die verfügbare Datenlage zur Wirksamkeit von Gemtuzumab Ozogamicin in der Erstlinientherapie der AML ist sehr viel größer mit mehr als 10 randomisierten Studien.</li> </ul>	Subgruppe	ZVT	pU		G-BA		Zusatznutzen	Ergebnis-Sicherheit	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit	Akute Myeloische Leukämie	-	nicht quantifizierbar	-	-	-	<p>Siehe Stellungnahme zu spezifischen Aspekten.</p>
Subgruppe			ZVT	pU		G-BA											
	Zusatznutzen	Ergebnis-Sicherheit		Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit												
Akute Myeloische Leukämie	-	nicht quantifizierbar	-	-	-												

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• In der Zulassungsstudie führte Gemtuzumab Ozogamicin (GO) in Kombination mit Cytarabin/Daunorubicin in der Induktions- und der Konsolidierungstherapie zu einer signifikanten Verlängerung des ereignisfreien Überlebens sowie zu einer numerischen, aber statistisch nicht signifikanten Verbesserung der Remissionsrate und der medianen Gesamtüberlebenszeit. Die Rate allogener Stammzelltransplantationen im weiteren Krankheitsverlauf war im Kontrollarm signifikant höher als im GO-Arm.</li> <li>• Die Rate schwerer Nebenwirkungen ist unter Gemtuzumab Ozogamicin erhöht. Im Vordergrund stehen längere Neutro- und Thrombozytopenien sowie eine erhöhte Blutungsrate.</li> <li>• Daten zur Lebensqualität wurden nicht erhoben.</li> </ul> <p>Gemtuzumab Ozogamicin hat inzwischen eine 20jährige Geschichte in der Therapie der AML. Zur Wirksamkeit von Gemtuzumab Ozogamicin liegen Ergebnisse zahlreicher, randomisierter Studien vor. Sie zeigen uneinheitliche Ergebnisse. Ein in Metaanalysen erkennbarer Vorteil für Patienten in der Günstig-Risiko-Gruppe, definiert über die balancierten zytogenetischen Veränderungen t(8;21) und inv(16) lässt sich nicht aus der Zulassungsstudie ableiten, da diese Patientengruppe in der Studie deutlich unterrepräsentiert war. Patienten mit ungünstigem zytogenetischen Risiko profitieren nicht von der Therapie mit Gemtuzumab Ozogamicin.</p>	
<p><b>2. Einleitung</b></p> <p>Die Akute Myeloische Leukämie (AML) ist eine biologisch heterogene Erkrankung, die unbehandelt in kurzer Zeit zum Tod führt. Die Inzidenz steigt mit dem Alter an. Die Unterteilung der AML erfolgt nach der WHO-Klassifikation anhand mikroskopischer, zytogenetischer und molekulargenetischer Charakteristika [1, 2]. Therapieentscheidungen werden nach dem einzelnen Patienten und seiner Krankheitsbiologie ausgerichtet. Therapieentscheidungen werden an der Krankheitsbiologie und dem chronologischen sowie biologischen Alter des Patienten und den vorliegenden Begleiterkrankungen ausgerichtet. Der Therapieanspruch ist bei allen intensiv</p>	

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
behandelten Patienten kurativ, unabhängig vom Alter.	
<p><b>3. Stand des Wissens</b></p> <p>Die Akute Myeloische Leukämie (AML) ist eine Neoplasie der Myelopoese mit variabler Beteiligung myeloischer Zelllinien. Vor der Verfügbarkeit wirksamer Arzneimittel führte der natürliche Verlauf der AML 5 Monate nach den ersten Symptomen bei der Hälfte der Patienten und innerhalb eines Jahres bei allen Patienten zum Tode [3]. Erst nach Einführung von Daunomycin und Cytarabin wurden komplette Remissionen und Langzeiterfolge erreicht. Zwischen 1980 und 2006 zeigten dann die Ergebnisse aus randomisierten Studien einen Anstieg der mittleren Remissionsraten bei Patienten unter 60 Jahren von 66 auf 72% und einen Anstieg anhaltender Remissionen nach 4-5 Jahren von 17% auf 34%. Bei den über 60-Jährigen betrug der Anstieg 42% auf 51% Remissionen und 11% auf 15% anhaltende Remissionen [4]. Die Prognose der AML hat sich seit den 70er Jahren stetig verbessert. Dabei haben von therapeutischen Fortschritten vor allem junge Patienten profitiert [5, 6]. Den stärksten Einfluss auf die Prognose haben Alter und molekulare bzw. zytogenetische Veränderungen [7]. Diese Faktoren sind auch die Basis aktueller Therapieempfehlungen [1, 8]. Ein Therapie-Algorithmus ist in <a href="#">Abbildung 1</a> dargestellt [1].</p> <p><b>Abbildung 1: Therapie – Algorithmus der AML [1]</b></p>	



Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><sup>1</sup> APL – Akute Promyelozytäre Leukämie</p> <p><sup>2</sup> jüngere Patienten – biologisches Alter <math>\leq 60</math>-65 Jahre</p> <p><sup>3</sup> CR – komplette Remission</p> <p><sup>4</sup> Prognose – nach den Kriterien des European Leukemia Network (ELN)</p> <p><sup>5</sup> HDAC – hochdosiertes Ara-C; IDAC – intermediär dosiertes Ara-C</p> <p><sup>6</sup> IDAC – intermediär dosiertes Ara-C</p> <p><sup>7</sup> prognostisch relevante Risikofaktoren und AML Score, siehe <a href="#">Kapitel 6. 1. 1. 2.</a></p> <p><sup>8</sup> HMA – hypomethylierende Substanzen</p> <p><sup>9</sup> LDAC – intermediär dosiertes Ara-C</p> <p>In diesen Algorithmus ist der Multikinase-Inhibitor Midostaurin bei Patienten mit der prognostisch ungünstigen genetischen Veränderung einer internen Tandemduplikationen im <i>FLT3</i>-Gen (<i>FLT3</i> ITD) bereits integriert.</p> <p>Gemtuzumab Ozogamicin (GO) ist ein Konjugat aus einem Anti-CD33-Antikörper und dem Zytotoxin Calicheamicin. Es wurde nach initialer FDA-Zulassung in der Monotherapie im Jahr 2000 auf Grund von späteren Hinweisen für eine signifikante Toxizitätssteigerung in Kombination mit Standard-Chemotherapie bei jüngeren AML-Patienten mit einer Einmalgabe in einer Dosis von 6mg/m<sup>2</sup> [9] im Jahr 2010 vom Markt genommen. Im Vordergrund standen hepatische Toxizität und langdauernde Zytopenien. Diese Sicherheitsbedenken führten im Jahr 2008 auch dazu, dass die EMA keine Zulassung für Gemtuzumab Ozogamicin erteilte.</p> <p>Seitdem wurde das Dosierungsschema von Gemtuzumab Ozogamicin modifiziert mit einer Begrenzung der Dosis auf 3mg/m<sup>2</sup>. Im Rahmen der ALFA0701 Studie wurde darüber hinaus die Absolutdosis pro Applikation auf 5mg begrenzt. Die Gabe wird jetzt auf 3 intravenöse Infusionen</p>	

Allgemeine Anmerkung					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)		
<p>innerhalb von 1 Woche verteilt. Daten randomisierter Studien zu Gemtuzumab Ozogamicin sind in <a href="#">Tabelle 2</a> zusammengefasst. Diese Studien setzen GO in der Kombination mit einer Standard-Chemotherapie ein – d.h. GO ersetzt nicht Komponenten der Chemotherapie (wie das Anthrazyklin) sondern intensiviert die Standard Therapie.</p> <p><b>Tabelle 2: Gemtuzumab Ozogamicin in der Erstlinientherapie der Akuten Myeloischen Leukämie</b></p>							
Studie	Patienten- population	Kontrolle	Neue Therapie	N <sup>1</sup>	CRR <sup>2</sup> (OR <sup>3</sup> )	EFÜ <sup>4</sup> (HR <sup>3</sup> )	ÜL <sup>5</sup> (HR <sup>3</sup> )
AAML 0531, 2014 [10]	0 – 29 Jahre	DAE	DAE + GO <sup>6</sup> 3mg/m <sup>2</sup>	1022	85 vs 88 <sup>7</sup> n. s. <sup>9</sup>	46,9 vs 53,1 <sup>10</sup> 0,83 <sup>8</sup> p = 0,04	65,4 vs 69,4 <sup>10</sup> 0,91 n.s.
ALFA-0701, 2012, 2018 [11, 12]	50–70 Jahre	DA	DA + GO 3mg/m <sup>2</sup>	271	69,9 vs 70,4 n. s.	9,5 vs 17,3 0,56 p = 0,0002	21,8 vs 27,5 0,81 <sup>7</sup> n. s.
AML5G 09-09, 2018 [13]	≥18 Jahre, NPM1 mut	ICE/ATRA	ICE/ATRA + GO 3mg/m <sup>2</sup>	588	88,8 vs 85,5 n. s.	44,4 vs 52,3 <sup>11</sup> 0,80 p = 0,05	
EORTC	61-75 Jahre	MCE	MCE + GO	472	49 vs 45 <sup>6</sup>		10,0 vs 7,1

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung								Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
GIMEMA AML-17, 2013 [14]			6mg/m <sup>2</sup>		n. s.	1,08 n. s.	1,2 p = 0,07		
EORTC GIMEMA AML-19, 2016 [15]	≥61 Jahre	BSC	GO 6mg/m <sup>2</sup>	237	? vs 27		3,6 vs 4,9 0,69 p = 0,005		
GOELAMS AML IR 2011 [16]	18-60 Jahre, intermediäres Risiko	DA	DA + GO 6mg/m <sup>2</sup>	238	86,5 vs 91,6 n. s.	33 vs 51 <sup>10</sup> n. s.	46 vs 53 <sup>10</sup> n.s.		
LRF AML 14 NCRI AML-17, 2013 [17]	nicht geeignet für intensive Chemotherapie	LDAC	LDAC + GO 5mg	495	17 vs 30 0,48 p = 0,048		25 vs 27 <sup>12</sup> 0,99 n. s.		
MRC AML-15, 2011 [18]	geeignet für intensive Chemotherapie	DA/ADE/Ida FLAG	DA/ADE/Ida aFLAG + GO 3mg/m <sup>2</sup>	1113	87 vs 85 n. s.		41 vs 43 <sup>12</sup> 0,92 n. s.		
MRC, 2012 [19]	>60 Jahre	DA/DClo + GO	DA/DClo + GO 3mg/m <sup>2</sup>	1115	68 vs 70 0,88		20 vs 25 <sup>10</sup> 0,87		

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung							Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
					n. s.		p = 0,05	
NCRI AML-17, 2016 [20]	geeignet für intensive Chemotherapie	DA/ADE + GO 3mg/m <sup>2</sup>	DA/ADE + GO 6mg/m <sup>2</sup>	788	89 vs 86 1,34 n. s.		50 vs 47 <sup>11</sup> 1,10 n. s.	
SWOG S0106, 2013 [9],	18-60 Jahre	DA	DA + GO 6mg/m <sup>2</sup>	595	70 vs 69 n. s.		46 vs 50 <sup>12</sup> n.s.	
Metaanalyse, 2014 [21]	geeignet für intensive Chemotherapie	DA/ADE + GO 3mg/m <sup>2</sup>	DA/ADE + GO 6mg/m <sup>2</sup>	3325	0,91 n. s.		0,90 <sup>12</sup> p = 0,01	
	günstiges Risiko						0,47 <sup>12</sup> p = 0,0006	
	intermediäres Risiko						0,84 <sup>12</sup> p = 0,005	

<sup>1</sup> N – Anzahl Patienten; <sup>2</sup> CRR – Rate kompletter Remissionen einschl. kompletter Remissionen mit unvollständiger Regeneration des peripheren Blutbildes, in %; <sup>3</sup> HR - Hazard Ratio, ggf. OR – Odds Ratio; <sup>4</sup> EFÜ – ereignisfreies Überleben nach 5 Jahren, in Monaten; <sup>5</sup> ÜL – Gesamtüberlebenszeit, in Monaten, ggf. Überlebensrate in %; <sup>6</sup> Therapie: A - Cytarabin,

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>ATRA – Alltransretinolsäure, Clo – Clofarabin, E – Etoposid, GO – Gemtuzumab Ozogamicin, LDAC – niedrig dosiertes Cytarabin, M – Mitoxantron, <sup>7</sup> <b>Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie;</b> <sup>8</sup> <b>Hazard Ratio für Neue Therapie;</b> <sup>9</sup> n. s. – nicht signifikant; <sup>10</sup> Rate nach 3 Jahren; <sup>11</sup> Rate nach 2 Jahren; <sup>12</sup> Rate nach 5 Jahren;</p> <p>Gemtuzumab Ozogamicin wurde von der FDA im September 2017, von der EMA im August 2018 zugelassen.</p>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>4. Dossier und Bewertung von Gemtuzumab Ozogamicin</b></p> <p><b>4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie</b></p> <p>Aufgrund des Orphan-Drug-Status hat der G-BA keine zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Im klinischen Alltag ist folgender Vergleich sinnvoll:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- FLT3 Wildtyp: Induktionstherapie mit Cytarabin + Daunorubicin (7+3 Schema)</li> <li>- FLT3 Mutation: Induktionstherapie mit Cytarabin + Daunorubicin (7+3 Schema) in Kombination mit Midostaurin</li> </ul>	
	<p><b>4. 2. Studien</b></p> <p>Grundlage der Nutzenbewertung ist ALFA-0701, eine multizentrische, randomisierte, in Frankreich durchgeführte Phase-III-Studie. Die Rekrutierung erfolgte zwischen 1/2008 und 11/2010. In die Studie wurden 278 Patienten im Alter von 50-70 Jahren aufgenommen, für die Zulassung wurden die Ergebnisse von 271 Patienten ausgewertet. Gemtuzumab Ozogamicin wurde im Rahmen von ALFA-0701 im ersten Induktionskurs an den Tagen 1, 4, und 7 sowie in den Konsolidierungskursen 1 und 2 jeweils am Tag 1 gegeben.</p> <p>Datenschnitt für das Dossier war der 30. April 2013. Deutsche Zentren</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	waren an ALFA-0701 nicht beteiligt. Die Daten wurden in Peer-Review-Journals publiziert [11, 12].	
	<p><b>4. 3. Endpunkte</b></p> <p><b>4. 3. 1. Mortalität - Gesamtüberleben</b></p> <p>Die Gesamtüberlebenszeit und das ereignisfreie Überleben (EFÜ) sind sinnvolle primäre Endpunkte bei Patienten mit akuter myeloischer Leukämie. Bei der Gesamtüberlebenszeit sind die mediane Überlebenszeit, vor allem aber die Rate von Langzeitüberlebenden nach 5 Jahren relevant. Gemtuzumab Ozogamicin führt zu einer Verlängerung der medianen Gesamtüberlebenszeit von 5,7 Monaten. Dieser numerische Unterschied war statistisch nicht signifikant. Die Überlebensrate nach 60 Monaten liegt im GO-Arm höher als in der Kontrolle, der Unterschied wird im Dossier nicht quantifiziert.</p> <p>Im GO-Arm erhielten 23,7% der Patienten eine allogene Stammzelltransplantation im weiteren Krankheitsverlauf, im Kontrollarm waren es 38,2%.</p>	<p>Das Gesamtüberleben war in Studie ALFA-0701 definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Tod des Patienten, ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache.</p> <p>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.</p> <p>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</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		erhöht das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse.
	<p><b>4. 3. 2. Morbidität</b></p> <p><b>4. 3. 2. 1. Ereignisfreies Überleben</b></p> <p>Das ereignisfreie Überleben bezieht nicht nur das Rezidiv, sondern auch das primäre Therapieversagen (das fehlende Erreichen einer hämatologischen kompletten Remission nach Standard-Chemotherapie) und den Tod z. B. aufgrund von Komplikationen mit in die Berechnung ein. Sowohl Rezidiv als auch primäres Therapieversagen sind für Patienten relevante Ereignisse, da sie eine Verlängerung und Intensivierung der Chemotherapie nach sich ziehen und darüber hinaus im Therapieverlauf eine allogene Blutstammzelltransplantation wahrscheinlich machen. Gemtuzumab Ozogamicin führt zu einer signifikanten Verlängerung der medianen ereignisfreien Überlebenszeit um 5,7 Monate.</p>	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>Die Endpunktkomponenten Tod und Rezidiv sind bei geeigneter Operationalisierung, wie zuvor beschrieben, unmittelbar patientenrelevant.</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		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.
	<p><b>4. 3. 2. 2. Remissionsrate</b></p> <p>Die Rate kompletter Remissionen liegt im Gemtuzumab Ozogamicin-Arm numerisch etwas, aber nicht statistisch signifikant höher als im Kontroll-Arm.</p>	Die Anmerkung wird zur Kenntnis genommen.
	<p><b>4. 3. 2. 3. Lebensqualität</b></p> <p>Daten zur Lebensqualität wurden nicht erhoben. Zum Zeitpunkt des Designs dieser Studie in den Jahren 2006 – 2008 gehörten Erhebungen der Lebensqualität nicht flächendeckend zum Studienstandard.</p>	Die Anmerkung wird zur Kenntnis genommen.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen</b></p> <p>Im Vordergrund steht die hämatologische Toxizität. Die Dauer der Neutropenie war in beiden Konsolidierungen signifikant länger unter GO als im Kontrollarm, die Dauer der Thrombozytopenie im CTCAE Grad 3/4 war in allen in drei Therapiekursen signifikant länger. Auch die Blutungsrate war unter GO erhöht. Insgesamt war die Rate von schweren Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 unter GO höher, allerdings nicht die Rate Therapie-assoziiertes Todesfälle. Bei 31,3% der Patienten führte Nebenwirkungen zum Abbruch der GO-Gabe bzw. zum Verzicht auf die GO-Therapie in der Konsolidierung. Anders als bei höherdosierten GO Therapien der Vergangenheit trat unter dem in ALFA-0701 gewählten Therapieschema keine signifikante Erhöhung der VOD Rate (veno-occlusive disease) auf.</p> <p>Die Nebenwirkungen waren vor allem hämatologisch. Die Dauer der Neutropenie war in beiden Konsolidierungen signifikant länger unter GO als im Kontrollarm, die Dauer der Thrombozytopenie im CTCAE Grad 3/4 war in allen in drei Therapiekursen signifikant länger. Auch die Blutungsrate war unter GO erhöht. Insgesamt war die Rate von schweren Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 unter GO höher, allerdings nicht die Rate Therapie-assoziiertes Todesfälle. Bei 31,3% der Patienten führten Nebenwirkungen zum Abbruch der GO-Gabe bzw. zum Verzicht auf die GO-Therapie in der Konsolidierung. Schwere Hepatotoxizität war unter dem in ALFA-0701 gewählten Therapieschema nicht auf. Die Rate von</p>	<p>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.</p> <p>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 &lt; 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</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Patienten mit Venooclusive Disease.	<p>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 <math>\geq 3</math> jedoch nicht auf Grundlage einer eingeschränkten Auswahl an Kategorien.</p> <p>Schwere unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad <math>\geq 3</math> 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).</p> <p>Bezüglich der über die UE mit CTCAE Grad <math>\geq 3</math> 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:</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		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).
	<p><b>5. Bericht des G-BA</b></p> <p>Der Bericht des G-BA ist detailliert. Die Parameter ereignisfreies Überleben und Ansprechraten werden nicht ausgewertet, sie fehlen auch in der zusammenfassenden Darstellung.</p>	
	<p><b>6. Ausmaß des Zusatznutzens</b></p> <p>Gemtuzumab Ozogamicin hat inzwischen eine 20jährige Geschichte in der Therapie der AML. Die Bindung eines wirksamen Toxins an einen Antikörper gegen das ubiquitär auf myeloischen Blasten exprimierte CD33 ist ein attraktives Therapiekonzept.</p> <p>Zur Wirksamkeit von Gemtuzumab Ozogamicin liegen Ergebnisse mehrerer, randomisierter Studien vor. Sie zeigen uneinheitliche Ergebnisse. Aus Metaanalysen [21, 22, 23, 24] lassen sich folgende Trends ablesen: Die Hinzunahme von GO zur Chemotherapie reduziert die Rezidivrate und verlängert das rezidivfreie Überleben signifikant über</p>	

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>alle AML-Subgruppen. Dieser positive Effekt ist nicht altersabhängig und auch nicht mit krankheits- oder patientenspezifischen Charakteristika assoziiert – mit einer wichtigen Ausnahme: Die zytogenetische Risikogruppe bestimmt das Ausmaß der Wirksamkeit. So ist der größte positive Effekt in der Günstig-Risiko-Gruppe zu beobachten – er ist so stark, dass auch das Gesamtüberleben dadurch signifikant verlängert wird. Dies scheint in geringerem Maße auch die intermediäre Risikogruppe zu betreffen, während Patienten mit Hochrisiko-Zytogenetik nicht von GO profitieren. Der GO-Effekt scheint durch die primäre Induktion zu entstehen, obgleich die morphologische CR-Rate durch GO nicht erhöht wird. Höhere Dosen sind offenbar nicht wirkungsvoller als niedrigere, wobei sie zu mehr Toxizität führen [9, 20, 21].</p> <p>Die Ergebnisse der ALFA-0701-Studie belegen die antileukämische Wirksamkeit von Gemtuzumab Ozogamicin in Kombination mit Standard-Chemotherapie. Angesichts fehlender Unterschiede in den primären Remissionsraten und Frühsterblichkeit ist der signifikante Vorteil im EFÜ in erster Linie auf die Reduktion der Rezidivwahrscheinlichkeit zurückzuführen. Ein verhindertes Rezidiv bedeutet für AML-Patienten die Vermeidung einer potentiell lebensbedrohlichen Rezidivtherapie und allogenen Stammzelltransplantation und ist insofern ein bedeutender klinischer Endpunkt. Der Vorteil im ereignisfreien Überleben setzt sich in der ALFA0701 nicht in eine signifikante Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit um. Hierfür können mehrere Gründe als ursächlich</p>	<p>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.</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>angesehen werden:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Die deutlich höhere Rate allogener Stammzelltransplantationen im Kontrollarm.</li> <li>2. Die Möglichkeit einer potentiell kurativen Rezidivtherapie mit Gemtuzumab Ozogamicin, so dass nicht jedes Rezidiv mit einem konsekutiven Tod assoziiert ist. Auf Grund dieser Konstellation ist ein Überlebensvorteil durch die Primärtherapie schwer darstellbar. Studienpatienten im Kontrollarm der ALFA0701 Studie hatten im Rezidiv die Möglichkeit, Gemtuzumab Ozogamicin als Rezidivtherapie zu erhalten, was den Effekt der initialen Randomisation auf das Gesamtüberleben abgeschwächt haben könnte.</li> <li>3. Die erforderliche Patientenzahl der ALFA0701 ist auf einen Unterschied für den primären Endpunkt der Studie EFÜ berechnet worden. Die Studie war nicht für den Nachweis einer Differenz im Gesamtüberleben angelegt und gewertet.</li> </ol> <p>Der in den Metaanalysen erkennbare Vorteil für Patienten in der Günstig-Risiko-Zytogenetik-Gruppe lässt sich nicht aus der ALFA0701 Studie ableiten, wird durch ihre Ergebnisse aber auch nicht widerlegt. Grund ist die geringe Zahl an Patienten mit Günstigrisiko-Zytogenetik in der ALFA0701 Studie von nur 3,3%. Der in Metaanalysen gezeigte günstige Effekt von Gemtuzumab Ozogamicin auch in der Intermediärrisiko-Gruppe</p>	

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>wird durch die ALFA0701-Studie bekräftigt, da die Mehrzahl der eingeschlossenen Patienten der intermediären Risikogruppe angehörten.</p> <p>Konstatiert man die vergleichsweise niedrige Patientenzahl in der ALFA0701 als mögliche Ursache eines fehlenden statistisch signifikanten Überlebensvorteils durch den Einsatz von Gemtuzumab Ozogamicin in der Primärtherapie der AML, könnte die höhere Zahl von Patienten in den genannten Metaanalysen zur Beantwortung der Frage nach einem Effekt der Substanz hilfreich sein.</p> <p>Die Meta-Analysen von Hills et al. [21] und Li et al. [22] weisen einen signifikanten Vorteil im Gesamtüberleben nach, wohingegen Kharfan-Dabaja et al. [23] und Loke et al. [24] einen Vorteil lediglich im rezidivfreien Überleben nachweisen. Aufgrund der verwendeten Methodik einer Individual Patient Data Metaanalyse ist die Arbeit von Hills et al. mit Nachweis eines signifikanten Vorteils im Gesamtüberleben im Vergleich zu den anderen Metaanalysen als die mit der höchsten Evidenz zu bewerten [21]. Darüber hinaus kommen alle genannten Publikationen zu dem Schluss, dass Gemtuzumab Ozogamicin das Rezidivrisiko signifikant senkt. Die Verhinderung eines Rezidivs ist ein für AML-Patienten bedeutsames therapeutisches Ziel, weshalb die Wirksamkeit von Gemtuzumab Ozogamicin in der Primärtherapie in fraktionierter Dosierung generell als günstig eingeschätzt wird.</p> <p>Der Einsatz mit Standard-Chemotherapie wie in der ALFA0701-Studie geht nicht mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko einher. Trotzdem sollte im</p>	<p>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.</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Falle der Kenntnis des genetischen Risikoprofils vor Therapiebeginn das Medikament Gemtuzumab Ozogamicin auf Grund seines Wirksamkeitsprofils den Patienten mit günstigem oder intermediärem Risikoprofil vorbehalten sein, da dem generell erhöhten Risiko für Thrombozytopenie, Blutungen und verzögerte Blutbildregeneration bei Patienten mit ungünstigem Risiko keine Steigerung des antileukämischen Effektes gegenübersteht.</p>	

## Literaturverzeichnis

1. Röllig C et al.: Akute Myeloische Leukämie. [https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/akute-myeloische-leukaemie-aml/@\\_@view/html/index.html](https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/akute-myeloische-leukaemie-aml/@_@view/html/index.html)
2. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R et al.: The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 127:2391-2405, 2016. DOI: [10.1182/blood-2016-03-643544](https://doi.org/10.1182/blood-2016-03-643544)
3. Southam CM, Craver LF, Dargeon HW et al.: A study of the natural history of acute leukemia with special reference to the duration of the disease and the occurrence of remissions. *Cancer* January: 39-59, 1951. PMID: [14801771](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14801771/)
4. Büchner T, Berdel WE, Wörmann B, et al.: Treatment of older patients with AML. *Crit Rev Oncol Hematol* 56:247-259, 2005. DOI: [10.1016/j.critrevonc.2004.09.010](https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2004.09.010)
5. Shah A, Andersson TM, Racht B et al.: Survival and cure of acute myeloid leukaemia in England, 1971-2006: a population-based study. *Br J Haematol* 162:509-516, 2013. DOI: [10.1111/bjh.12425](https://doi.org/10.1111/bjh.12425)
6. Thein MS, Ershler WB, Jemal A et al.: Outcome of older patients with acute myeloid leukemia: an analysis of SEER data over 3 decades. *Cancer* 119:2720-2727, 2013. DOI: [10.1002/cncr.28129](https://doi.org/10.1002/cncr.28129)
7. Juliusson G, Antunovic P, Derolf A, et al.: Age and acute myeloid leukemia: real world data on decision to treat and outcomes from the Swedish Acute Leukemia Registry. *Blood* 113:4179-4187, 2009. DOI: [10.1182/blood-2008-07-172007](https://doi.org/10.1182/blood-2008-07-172007)
8. Döhner H, Estey E, Grimwade D et al.: Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood* 129:424-447, 2017. DOI: [10.1182/blood-2016-08-733196](https://doi.org/10.1182/blood-2016-08-733196)
9. Petersdorf SH, Kopecky KJ, Slovak M et al.: A phase 3 study of gemtuzumab ozogamicin during induction and postconsolidation therapy in younger patients with acute myeloid leukemia. *Blood* 121:4854-4860, 2013. DOI: [10.1182/blood-2013-01-466706](https://doi.org/10.1182/blood-2013-01-466706)
10. Gamis AS, Alonzo TA, Meshinchi S et al.: Gemtuzumab ozogamicin in children and adolescents with de novo acute myeloid leukemia improves event-free survival by reducing relapse risk: results from the randomized phase III Children's Oncology Group trial AAML0531. *J Clin Oncol* 32:3021-3032, 2014. DOI: [10.1200/JCO.2014.55.3628](https://doi.org/10.1200/JCO.2014.55.3628)
11. Castaigne S, Pautas C, Terré C et al.: Effect of gemtuzumab ozogamicin on survival of adult patients with de-novo acute myeloid leukaemia (ALFA-0701): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet* 379:1508-1516, 2012. DOI: [10.1016/S0140-6736\(12\)60485-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60485-1)
12. Lambert J, Pautas C, Terré C et al.: Gemtuzumab ozogamicin for de novo acute myeloid leukemia: final efficacy and safety updates from the open-label, phase 3 ALFA-0701 trial. DOI: [10.3324/haematol.2018.188888](https://doi.org/10.3324/haematol.2018.188888)
13. Schlenk R, Paschka P, Krzykalla J et al.: Gemtuzumab Ozogamicin in *NPM1*-Mutated Acute Myeloid Leukemia (AML): Results from the Prospective Randomized AMLSG 09-09 Phase-III Study American Society of Hematology Annual Meeting, Abstract 81, 2018. <https://ash.confex.com/ash/2018/webprogram/Paper113442.html>

14. Amadori S, Suci S, Stasi R et al.: Sequential combination of gemtuzumab ozogamicin and standard chemotherapy in older patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia: results of a randomized phase III trial by the EORTC and GIMEMA consortium (AML-17). *J Clin Oncol* 34:972-979, 2013. DOI: [10.1200/JCO.2013.49.0771](https://doi.org/10.1200/JCO.2013.49.0771)
15. Amadori S, Suci S, Selleslag D et al.: Gemtuzumab Ozogamicin Versus Best Supportive Care in Older Patients With Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia Unsuitable for Intensive Chemotherapy: Results of the Randomized Phase III EORTC-GIMEMA AML-19 Trial. *J Clin Oncol* 34:972-979, 2016. DOI: [10.1200/JCO.2015.64.0060](https://doi.org/10.1200/JCO.2015.64.0060)
16. Delaunay J, Recher C, Pigneux A et al.: Addition of Gemtuzumab Ozogamycin to Chemotherapy Improves Event-Free Survival but Not Overall Survival of AML Patients with Intermediate Cytogenetics Not Eligible for Allogeneic Transplantation. Results of the GOELAMS AML 2006 IR Study. *Blood* 118:79, 2011. <http://www.bloodjournal.org/content/118/21/79>
17. Burnett AK, Hills RK, Hunter AE et al.: The addition of gemtuzumab ozogamicin to low-dose Ara-C improves remission rate but does not significantly prolong survival in older patients with acute myeloid leukaemia: results from the LRF AML14 and NCRI AML16 pick-a-winner comparison. *Leukemia* 27:75-81, 2013. DOI: [10.1038/leu.2012.229](https://doi.org/10.1038/leu.2012.229)
18. Burnett AK, Russell NH; Hills RK et al.: Addition of gemtuzumab ozogamicin to induction chemotherapy improves survival in older patients with acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 30:3924-3931, 2012. DOI: [10.1200/JCO.2012.42.2964](https://doi.org/10.1200/JCO.2012.42.2964)
19. Burnett AK, Hills RK, Milligan D et al.: Identification of patients with acute myeloblastic leukemia who benefit from the addition of gemtuzumab ozogamicin: results of the MRC AML15 trial. *J Clin Oncol* 29:369-377, 2011. DOI: [10.1200/JCO.2010.31.4310](https://doi.org/10.1200/JCO.2010.31.4310)
20. Burnett AK, Cavenagh J, Russell N et al.: Defining the dose of gemtuzumab ozogamicin in combination with induction chemotherapy in acute myeloid leukemia: a comparison of 3 mg/m<sup>2</sup> with 6 mg/m<sup>2</sup> in the NCRI AML17 Trial. *Hematologica* 101:724-732, 2016. DOI: [10.3324/haematol.2016.141937](https://doi.org/10.3324/haematol.2016.141937)
21. Hills RK, Castaigne S, Appelbaum FR et al.: Addition of gemtuzumab ozogamicin to induction chemotherapy in adult patients with acute myeloid leukaemia: a meta-analysis of individual patient data from randomised controlled trials. *Lancet Oncol* 15:986-996, 2014. DOI: [10.1016/S1470-2045\(14\)70281-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70281-5)
22. Li X, Xu SN, Qin DB et al.: Effect of adding gemtuzumab ozogamicin to induction chemotherapy for newly diagnosed acute myeloid leukemia: a meta-analysis of prospective randomized phase III trials. *Ann Oncol* 25:455-461, 2014. DOI: [10.1093/annonc/mdt566](https://doi.org/10.1093/annonc/mdt566)
23. Kharfan-Dabaja MA, Hamadani M, Reljic T et al.: Gemtuzumab ozogamicin for treatment of newly diagnosed acute myeloid leukaemia: a systematic review and meta-analysis. *Br J Haematol* 163:315-325, 2013. DOI: [10.1182/blood-2013-01-466706](https://doi.org/10.1182/blood-2013-01-466706)
24. Loke J, Khan JN, Wilson JS et al.: Mylotarg has potent anti-leukaemic effect: a systematic review and meta-analysis of anti-CD33 antibody treatment in acute myeloid leukaemia. *Ann Hematol* 94:361-373, 2015. DOI: [10.1007/s00277-014-2218-6](https://doi.org/10.1007/s00277-014-2218-6)

## 5.8 Stellungnahme Professor Heuser

Datum	22.12.2018
Stellungnahme zu	Gemtuzumab-Ozogamicin
Stellungnahme von	Prof. Dr. Michael Heuser, Medizinische Hochschule Hannover

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Heuser

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. Michael Heuser

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
19, 12	<p>Anmerkung zu Tabelle 6, Endpunkt Hämatologisches Ansprechen (CR/CRp).</p> <p>Der G-BA schätzt diesen Endpunkt als „nicht per se patientenrelevant“ ein, da die vom Patienten wahrnehmbare Symptomatik gemäß vorliegender Operationalisierung keine Berücksichtigung finde. Aus der klinischen Erfahrung und aus der vorliegenden Operationalisierung kann ich diese Einschätzung nicht teilen. Eine komplette Remission setzt eine Freiheit von Transfusionen voraus. Transfusionen sind für die Patienten belastend und potenziell durch Nebenwirkungen gefährlich. Außerdem hat sich bei CR Patienten das Risiko für Infektionen und Blutungen nach Regeneration der Neutrophilen und Thrombozyten, wie in der CR Definition gefordert, normalisiert. Bei CRp Patienten ist die Thrombozytopenie zumindest nicht mehr transfusionspflichtig und daher nicht mehr stark belastend. Zusätzlich zeigt die klinische Erfahrung, dass eine Neutropenie ebenso wie eine Anämie mit geringerer Belastbarkeit und Fatigue einhergeht. Somit ist das hämatologische Ansprechen CR/CRp unmittelbar für die vom Patienten wahrnehmbare Symptomatik relevant und es ist vorteilhaft, wenn eine CR/CRp erreicht wird. Der Endpunkt CR/CRp ist ein anerkannter Surrogatendpunkt für verbessertes Überleben und somit ebenfalls patientenrelevant.<sup>1,2</sup></p>	<p>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 109/L nicht übersteigen, Transfusionsfreiheit vorliegen und zudem kein Nachweis leukämischer Blasten im peripheren Blut oder einer extramedullärer Erkrankung vorliegen. Die Thrombozytenzahl musste mindestens 1011/L betragen, andernfalls war dies als CRp zu werten.</p> <p>Für den Endpunkt Hämatologisches Ansprechen (CR/CRp) lagen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen vor.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. Michael Heuser

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Vorgeschlagene Änderung: Der Endpunkt CR/CRp sollte als patientenrelevant eingestuft werden.</p>	<p>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.</p> <p>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.</p>
20, 38	<p>Anmerkung zu Tabelle 6, Endpunkt Rezidivfreies Überleben.</p> <p>Der G-BA schätzt die Patientenrelevanz als unklar ein. Als Begründung wird erstens angeführt, dass nicht alle Patienten, die in die Auswertung eingegangen sind, eine potentiell kurative Therapie inklusive einer Induktion und Konsolidierung erhalten haben und zweitens die Beurteilung des Ansprechens vor Verabreichung der Konsolidierung erfolgt sind. Das erste Argument bezieht sich auf ein Spezifikum der Studie, in der nicht alle Patienten in CR/CRp eine Konsolidierung erhalten haben. Nach dem Prinzip der Intent-to-treat Analyse sollten diese Patienten aber in die Analyse eingeschlossen werden. Unabhängig davon ist dieses Kriterium kein Argument für</p>	<p>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 &lt; 100·10<sup>9</sup>/L) wurden in dieser Auswertung erfasst.</p> <p>Da durch die alleinige Berücksichtigung von Patienten mit einer Komplettremission nach Induktionstherapie ein Bruch der initialen Randomisierung erfolgte, sind die Ergebnisse potenziell</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. Michael Heuser

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>oder gegen die Patientenrelevanz des Endpunkts rezidivfreies Überleben. Ob die Patienten eine Konsolidierungstherapie erhalten haben oder nicht ist eine Frage des Studienmanagements und der Adhärenz zum Protokoll, aber hat keinen Einfluss darauf, ob das rezidivfreie Überleben einen Einfluss auf die vom Patienten wahrnehmbare Symptomatik der Erkrankung hat. Das rezidivfreie Überleben zeigt die Zeit an, in denen der Patient keine krankheitsbezogenen Symptome verspürt. Somit ist diese Zeit unmittelbar patientenrelevant.</p> <p>Als zweites Argument wird angeführt, dass die Beurteilung des Ansprechens auf Chemotherapie nach der Induktionstherapie und nicht erst nach Ende der Konsolidierungstherapie erfolgte. Das rezidivfreie Überleben wird seit mindestens 2003 nach den Kriterien von Cheson ab dem Datum des ersten Erreichens einer CR berechnet.<sup>3</sup> Zum einen ist die CR ein Surrogatparameter für das Gesamtüberleben<sup>4</sup> und zum anderen können Rezidive während der Konsolidierungstherapie auftreten. Die Berechnung des rezidivfreien Überlebens erfolgt also nach internationalem Standard. Es ist nicht nachvollziehbar, weshalb diese standardisierte Darstellung zu einer Abwertung der Patientenrelevanz des Endpunkts rezidivfreies Überleben führen soll.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Das rezidivfreie Überleben sollte als patientenrelevanter Endpunkt</p>	<p>hochverzerrt.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Somit entstehen zusätzlich zu dem bereits erwähnten Bruch der Randomisierung weitere wesentliche Unsicherheiten bezüglich der Aussagekraft und damit der Interpretation der Ergebnisse. Daher</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. Michael Heuser

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	bewertet werden.	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).
17, 3	<p>Anmerkung zu Tabelle 6, Endpunkt Ereignisfreies Überleben.</p> <p>Der G-BA bewertet den Endpunkt ereignisfreies Überleben als nicht patientenrelevant, da in diesem Endpunkt nicht-patientenrelevante und patientenrelevante Endpunkte kombiniert seien. Als nicht-patientenrelevante Endpunkte werden das Nicht-Erreichen eines hämatologischen Ansprechens und das rezidivfreie Überleben genannt. Wie oben dargelegt sollten die Endpunkte hämatologisches Ansprechen und rezidivfreies Überleben als patientenrelevant eingestuft werden. Entsprechend ist das ereignisfreie Überleben patientenrelevant. Das ereignisfreie Überleben ist unmittelbar subjektiv relevant für den Patienten, da Infektionen, Blutungen und Schwäche bei Nicht-erreichen eines hämatologischen Ansprechens oder bei einem Rezidiv üblicherweise vorliegen, oder die Nebenwirkungen einer Rezidivtherapie von dem Patienten als beeinträchtigend erlebt werden. Das ereignisfreie Überleben ist außerdem ein häufig verwendeter primärer Endpunkt in Studien, da viele Patienten</p>	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>Die Endpunktcomponenten Tod und Rezidiv sind bei geeigneter Operationalisierung, wie zuvor beschrieben, unmittelbar patientenrelevant.</p> <p>Für die dargestellte Auswertung liegt kein Bruch der</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. Michael Heuser

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Folgetherapien erhalten (wie auch in der ALFA0701 Studie) und somit der Effekt der Primärtherapie am Gesamtüberleben nicht eindeutig beurteilbar ist.<sup>5</sup></p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Das ereignisfreie Überleben sollte als patientenrelevanter Endpunkt bewertet werden.</p>	<p>Randomisierung vor, anders als beim Endpunkt RFS, in dessen Auswertung nur Ereignisse ab dem Erreichen der Komplettremission eingingen.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. Michael Heuser

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
10, 1	<p>Anmerkung zu Punkt 2.3 Berücksichtigte Studien und Liste der verwendeten Quellen.</p> <p>Die im EPAR als supportiv beschriebene Metaanalyse von Hills et al.<sup>6</sup> wird vom G-BA für die Nutzenbewertung als nicht relevant bewertet, da in diesen Studien GO nicht gemäß Zulassung eingesetzt werde (anderes Dosierungsschema). In 3 von 5 Studien wird allerdings GO in der Dosierung von 3 mg/m<sup>2</sup> eingesetzt. In den anderen Studien wird GO in der Dosierung von 6 mg/m<sup>2</sup> eingesetzt. Die Chemotherapien unterscheiden sich geringfügig. Dies spielt keine wesentliche Rolle, da für viele verschiedene Induktionstherapien eine vergleichbare Effizienz gezeigt wurde.<sup>7</sup></p> <p>Ich halte diese Metaanalyse für sehr relevant für die Nutzenbewertung. Diese Analyse zeigt den erheblichen Zusatznutzen in der Patientengruppe mit AML und Translokation RUNX1-RUNX1T1 oder Translokation CBFB-MYH11 (diese Subgruppe wird auch als CBF-AML zusammengefasst). Diese Patientengruppe macht ca. 10% aller AML Patienten aus. In dieser Kohorte wird ein Überlebensvorteil durch Hinzunahme von GO von 20.7% nach 6 Jahren beschrieben. Diese Patientensubgruppe ist NICHT gleichbedeutend mit der günstigen ELN Risikogruppe und wird nicht in der ALFA0701 Studie beschrieben. Der Zusatznutzen von GO ist mindestens für die CBF-AML Patienten erheblich und die Kombinationstherapie von GO mit Cytarabin und Daunorubicin</p>	<p>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.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. Michael Heuser

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>stellt nach meiner Einschätzung die künftige Standardtherapie für CBF-AML Patienten dar.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Metaanalyse von Hills et al. sollte als relevant für die Nutzenbewertung eingestuft werden. Der Zusatznutzen von GO sollte für Patienten mit CBF-AML als erheblich bewertet werden.</p>	

## Literaturverzeichnis

1. Appelbaum FR, Rosenblum D, Arceci RJ, et al. End points to establish the efficacy of new agents in the treatment of acute leukemia. *Blood*. 2007;109(5):1810-1816.
2. Agarwal SK, Mangal N, Menon RM, et al. Response Rates as Predictors of Overall Survival: A Meta-Analysis of Acute Myeloid Leukemia Trials  
End points to establish the efficacy of new agents in the treatment of acute leukemia. *J Cancer*. 2017;8(9):1562-1567.
3. Cheson BD, Bennett JM, Kopecky KJ, et al. Revised recommendations of the International Working Group for Diagnosis, Standardization of Response Criteria, Treatment Outcomes, and Reporting Standards for Therapeutic Trials in Acute Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol*. 2003;21(24):4642-4649.
4. Buyse M, Michiels S, Squifflet P, et al. Leukemia-free survival as a surrogate end point for overall survival in the evaluation of maintenance therapy for patients with acute myeloid leukemia in complete remission. *Haematologica*. 2011;96(8):1106-1112.
5. Medeiros BC. Interpretation of clinical endpoints in trials of acute myeloid leukemia. *Leuk Res*. 2018;68:32-39.
6. Hills RK, Castaigne S, Appelbaum FR, et al. Addition of gemtuzumab ozogamicin to induction chemotherapy in adult patients with acute myeloid leukaemia: a meta-analysis of individual patient data from randomised controlled trials. *Lancet Oncol*. 2014;15(9):986-996.
7. Buchner T, Schlenk RF, Schaich M, et al. Acute Myeloid Leukemia (AML): different treatment strategies versus a common standard arm--combined prospective analysis by the German AML Intergroup. *J Clin Oncol*. 2012;30(29):3604-3610.

## 5.9 Stellungnahme Professor Müller-Tidow/ Professor Schlenk

Datum	23.Dezember.2018
Stellungnahme zu	Gemtuzumab Ozogamicin/Mylotarg ®
Stellungnahme von	<i>Prof. Dr.med. Richard F. Schlenk</i> <i>Prof. Dr. med. Carsten Müller-Tidow</i> Universitätsklinikum Heidelberg Medizinische Klinik V Hämatologie, Onkologie und Rheumatologie Im Neuenheimer Feld 410 69120 Heidelberg

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Schlenk/ Prof. Müller-Tidow

	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Ereignisfreies Überleben (EFÜ) ist ein wichtiger Endpunkt bei der akuten myeloischen Leukämie, einerseits als Surrogat-Endpunkt für Gesamtüberleben [1,2] andererseits für die Patienten mit einer klaren Assoziation zwischen kürzerer Gesamttherapiedauer und besserem EFÜ [1].	Siehe Stellungnahme zu spezifischen Aspekten.
Das Verzerrungspotential für den Endpunkt EFÜ wird aufgrund des geringen Anteils von Patienten, die eine allogene Blutstammzelltransplantation (SZT) in erster kompletten Remission in der ALFA0701 Studie erhalten haben (12,6% im GO-Arm, 16,2% im Kontroll-Arm) als gering eingeschätzt.	
<p>S.43 Einfluss der allogenen Stammzelltransplantation auf die Endpunkte EFÜ und Gesamtüberleben.</p> <p>In der ALFA0701 Studie erhielten 1,5% der Patienten im GO Arm und 6,6% im Kontrollarm bei Induktionsversagen eine SZT. Dabei besteht für den Endpunkt EFÜ kein Verzerrungspotential, da Patienten mit Induktionsversagen als Ereignisse gewertet wurden. Für den Endpunkt Gesamtüberleben besteht allerdings Verzerrungspotential, da diese Therapie zuungunsten des GO-Arms verteilt ist und den Endpunkt Gesamtüberleben erheblich beeinflussen kann.</p> <p>Nach Ansprechen auf die Induktionstherapie erfolgte bei 12,6% der Patienten im GO-Arm und bei 16,2% im Kontroll-Arm eine SZT in erster kompletter Remission. Dabei bestehen für die Endpunkte EFÜ und Gesamtüberleben kein wesentliches Verzerrungspotential, da die Anteile vergleichbar sind.</p> <p>Im Rezidiv erhielten 9,9% der Patienten im GO Arm und 16,2% der Patienten im Kontroll-Arm eine SZT. Dabei besteht für den Endpunkt</p>	Die Anmerkung wird zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Prof. Schlenk/ Prof. Müller-Tidow

	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>EFÜ kein Verzerrungspotential, da Patienten mit Rezidiv als Ereignisse gewertet wurden. Für den Endpunkt Gesamtüberleben besteht allerdings Verzerrungspotential, da diese Therapie zuungunsten des GO-Arms verteilt ist und den Endpunkt Gesamtüberleben erheblich beeinflussen kann.</p> <p>Insgesamt findet sich in der ALFA0701 Studie ein Anteil von 24% an Patienten im GO-Arm und 39% im Kontroll-Arm, die eine SZT erhalten haben. Der Unterschied ist signifikant (<math>p=0.009</math>) und zuungunsten des GO-Arms verteilt. Basierend auf diesen Betrachtungen erscheint der Endpunkt EFÜ einem geringen Verzerrungspotential im Vergleich zum Endpunkt Gesamtüberleben zu unterliegen.</p>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Schlenk/ Prof. Müller-Tidow

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anmerkung: In zwei Meta-analytischen Ansätzen konnte gezeigt werden, dass Ereignisfreies Überleben als Surrogat-Parameter für Gesamtüberleben verwendet werden kann, a) individuell [1] und b) bzgl. Therapieeffekten [2]. Darüber hinaus zeigt sich eine klare Assoziation zwischen längerer Gesamttherapiedauer bei kürzerem Ereignisfreien Überlebens [1].</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Einstufung des Endpunkts EFÜ als Patientenrelevant</p>	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>Die Endpunktkomponenten Tod und Rezidiv sind bei geeigneter Operationalisierung, wie zuvor beschrieben, unmittelbar patientenrelevant.</p> <p>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.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: Prof. Schlenk/ Prof. Müller-Tidow

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p>
	<p>Anmerkung:</p> <p>In der ALFA0701 war der Anteil an Patienten, die eine allogene Blutstammzelltransplantation erhalten haben, im Kontroll-Arm signifikant (<math>p=0.009</math>) höherer im Vergleich zum GO-Arm. Trotzdem ist das Gesamtüberleben numerisch besser im GO-Arm.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p>	<p>Das Gesamtüberleben war in Studie ALFA-0701 definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Tod des Patienten, ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache.</p> <p>Die Behandlung mit GO in Kombination mit DNR und AraC führte in der Zulassungsstudie nicht zu einem statistisch signifikant</p>

Stellungnehmer: Prof. Schlenk/ Prof. Müller-Tidow

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Sensitivitätsanalysen der FDA (für die Stellungnehmer nicht zugänglich, Referenz 8 in der Bewertung) sollten nicht nur in Bezug auf den Einfluss der allogenen Blutstammzelltransplantation auf das Gesamtüberleben Eingang in die Bewertung finden. Wesentlich wichtiger ist die Darstellung der Effektgrößen (Hazard Ratio, 95%-Konfidenzintervall) bzgl. der primären Fragestellung dem Vergleich der Therapiearme (GO vs. Kontrolle).</p> <p>Eine Darstellung beider Analysen ist notwendig,</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>i) Gesamtüberleben mit Zensierung zum Zeitpunkt einer SZT,</li> <li>ii) SZT als zeitabhängige Ko-Variable im Modell bzgl. Gesamtüberleben</li> </ul> <p>Ergänzend sollten bestätigende Analysen mit Einbeziehung einer Kausalen Inferenz durchgeführt werden [3,4]</p>	<p>verlängerten Gesamtüberleben im Vergleich zur Behandlung mit DNR und AraC. Das mediane Gesamtüberleben betrug im Interventionsarm 27,5 Monate, im Vergleichsarm 21,8 Monate.</p> <p>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.</p>

## Literaturverzeichnis

1. Othus M et al. *Haematologica* 2016;101:e286
2. Schlenk RF, et al. *Blood* 2015 126:3744 (abstract)
3. Hernán MA, Robins JM. *N Engl J Med* 2017;377:1391–1398
4. Schlenk RF, Kayser S. *Recent Results Cancer Res.* 2018;212:199-214.

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

# Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung  
**des Gemeinsamen Bundesausschusses**

**hier: Wirkstoff Gemtuzumab Ozogamicin**

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 7. Januar 2019

von 10.45 Uhr bis 11.40 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Pfizer Pharma GmbH:**

Herr Dr. Alisch

Herr Leverkus

Frau Schmitter

Frau Dr. Strunz

Angemeldeter Teilnehme für die **Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO):**

Herr PD Dr. Röllig

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Celgene GmbH:**

Frau Dr. Lorenz

Herr Sadic

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Jazz Pharmaceuticals:**

Herr Hinz

Frau Dr. Kleylein-Sohn

Angemeldete Teilnehmer der Firma **medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH:**

Herr Bahr

Herr Dr. Erdmann

Angemeldete Teilnehmer für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch

Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 10:45 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen hier in dieser Turnhalle. Wir versuchen das im Laufe der Jahre noch ein bisschen heimeliger zu machen, damit Sie sich trotz der Nutzenbewertungen dann hier wenigstens ein bisschen wohlfühlen. Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel! Zunächst mal ein frohes neues Jahr auch an Sie alle. Sie brauchen Gott sei Dank nur eine Stunde hier in diesem kühlen Raum zu sein, wir haben heute sechs Stunden lang dieses Vergnügen.

Wir beschäftigen uns jetzt mit Mylotarg, einem Orphan. Basis der heutigen mündlichen Anhörung ist die Dossierbewertung des G-BA vom 3. Dezember 2018. Zu dieser Dossierbewertung haben Stellung genommen zum einen Pfizer Pharma, zum anderen die DGHO, Medac, Janssen-Cilag, Celgene, Jazz Pharmaceuticals, dann der vfa, außerdem Herr Professor Heuser, Professor Schlenk und Professor Müller-Tidow vom Universitätsklinikum in Heidelberg.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen. Für den pharmazeutischen Unternehmer sind da Herr Leverkus, Herr Dr. Alisch, Frau Schmitter und Frau Dr. Strunz – ja. Für die DGHO ist zum einen Herr Professor Wörmann da. Herr Röllig fehlt – gut.

(Herr Prof. Dr. Wörmann hebt die Hände)

– Ah ja, wir sind ja zehn Minuten zu früh. Okay. – Verluste hat man immer.

Dann müssten für die Firma Celgene Frau Dr. Lorenz und Herr Sadic da sein – ja –, für Jazz Pharmaceuticals Herr Hinz und Frau Dr. Kleylein-Sohn – ja –, für Medac immer noch Herr Bahr und Herr Dr. Erdmann und für den vfa Herr Rasch und Herr Werner – jawohl. Ist sonst noch jemand da, der nicht aufgerufen worden ist? – Niemand.

Der übliche Hinweis: Wir führen Wortprotokoll, bitte deshalb Mikrofon benutzen und wegen der Entfernung den Namen nennen, weil wir Ihre Schilder nicht mehr lesen können; dies hier ist der ultimative Lesetest.

Ich gebe dem pharmazeutischen Unternehmer wieder die Möglichkeit zu einer Einleitung. Wir haben zwei, drei Punkte, über die wir uns unterhalten sollten. Zum einen stellt sich uns die Frage, inwieweit die Endpunkte rezidivfreies Überleben und ereignisfreies Überleben in der gewählten Operationalisierung aussagekräftig sind, zum anderen die Frage, wie mit den insbesondere hämatologischen Nebenwirkungen in der klinischen Praxis umgegangen wird und außerdem folgende spannende Frage: Inwieweit können die Studienergebnisse auf Patienten jünger als 50 Jahre übertragen werden? Das ist eine Frage, die wir nachher dann auch mit den Klinikern diskutieren müssen. Aber zunächst erhält der pharmazeutische Unternehmer das Wort. – Bitte schön, Herr Leverkus.

**Herr Leverkus (Pfizer):** Danke, Herr Professor Hecken. – Sehr geehrte Damen und Herren! Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Wie gewohnt, möchte ich Ihnen zuerst meine Kollegen vorstellen. Zu meiner Rechten sehen Sie Herrn Dr. Alisch; Herr Dr. Alisch ist in der Medizin für Gemtuzumab zuständig. Zu meiner Linken sehen Sie Frau Schmitter; Frau Schmitter ist in meinem Team für das Dossier zuständig. Ganz links neben Frau Schmitter sehen Sie Frau Dr. Anke Strunz; sie ist in der Abteilung Medizin für die hämatologischen Indikationen

verantwortlich. Mein Name ist Friedhelm Leverkus; ich leite den Bereich Nutzenbewertung bei Pfizer.

Die einleitenden Worte würde ich mir mit Herrn Alisch teilen, Ihr Einverständnis vorausgesetzt, Herr Vorsitzender. Zuerst will ich kurz auf die wichtigsten Punkte aus Sicht der Nutzenbewertung eingehen. Anschließend wird Herr Alisch eine medizinische Einführung zur Erkrankung, zu dieser Behandlung und zu Gemtuzumab geben.

Gemtuzumab ist als Arzneimittel zur Behandlung der AML zugelassen. Die AML ist nach den EMA-Richtlinien ein seltenes Leiden; somit ist Gemtuzumab als Orphan Drug zugelassen. Die Evidenzlage für die Zulassung ist ausgesprochen gut. Grundlage für die Zulassung und die Nutzenbewertung ist eine randomisierte kontrollierte klinische Studie. Nach einer Analyse vom IQWiG liegen nur bei 30 Prozent der Orphan Drugs randomisierte Studien vor.

Die Studie wurde vollständig von einer französischen Studiengruppe geplant und durchgeführt. Pfizer erwarb im März 2013 die Rechte an den Studiendaten und damit das Recht, die Daten für Zulassungszwecke zu verwenden.

Gemtuzumab ist eine kurative Therapie, eine Heilung ist beabsichtigt, sodass die Patienten auf eine Medikation verzichten können. Das rezidivfreie Überleben ist daher ein patientenrelevanter Endpunkt. Das rezidivfreie Überleben konnte unter der zusätzlichen Behandlung mit Gemtuzumab signifikant um etwa neun Monate verlängert werden und beträgt im Median 21,7 Monate. Die unter der Behandlung mit Gemtuzumab zusätzlich zur Standardchemotherapie auftretenden Nebenwirkungen sind dabei kontrollierbar. In der Studie zeigte sich zudem beim medianen Gesamtüberleben ein positiver Trend für die Behandlung mit Gemtuzumab im Vergleich zur alleinigen Chemotherapie. Im Gemtuzumab-Arm leben die Patienten knapp sechs Monate länger. Eine Metaanalyse, die aber aufgrund der Ein- und Ausschlusskriterien nicht bewertungsrelevant ist, bestätigt diesen Trend. Gemtuzumab hat somit einen Zusatznutzen. – Für die weiteren Ausführungen übergebe ich nun an Herrn Alisch.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, bitte schön, Herr Alisch.

**Herr Dr. Alisch (Pfizer):** Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Die akute myeloische Leukämie, kurz AML, ist eine bösartige Erkrankung des blutbildenden Systems. Sie verläuft rasch progredient und führt unbehandelt innerhalb von wenigen Monaten zum Tode. Mit jährlich etwa 2 700 betroffenen Patienten in Deutschland ist sie eine seltene Erkrankung. Die Erkrankung tritt vor allem bei älteren Menschen auf; der Altersmedian liegt bei 70 Jahren. Unter der derzeitigen Standardtherapie sind die Langzeitüberlebensraten aber nach wie vor gering. Nur ein Viertel der erwachsenen Patienten ist fünf Jahre nach Diagnose noch am Leben.

Die Erkrankung ist charakterisiert durch die unkontrollierte Vermehrung einer myeloischen Stammzelle im Knochenmark. Daraus resultiert eine schwere Störung des blutbildenden Systems mit Symptomen wie Blässe, körperliche Schwäche, Fieber, Infektionen und Gerinnungsstörungen. Liegt der Anteil an myeloischen Stammzellen im peripheren Blut oder Knochenmark bei mindestens 20 Prozent, so liegt eine AML vor.

Die Therapie der Erkrankung erfolgt meist an spezialisierten hämatologisch-onkologischen Zentren und ist sequenziell. In der Induktionstherapie wird die Tumorlast durch eine intensive Chemotherapie gesenkt, bis eine komplette Remission erreicht wird. Das bedeutet, dass die

Blastenanzahl auf unter 5 Prozent sinkt. Die dann obligat folgende Konsolidierungstherapie wird eingesetzt, um die Remission der AML des Patienten zu erhalten. Diese dient letztlich der Kuration.

Therapiestandard zur Remissionsinduktion ist die Verabreichung einer intensiven Chemotherapie, bestehend aus Cytarabin und einem Anthrazyklin in Kombination. Das Antikörperwirkstoffkonjugat Gemtuzumab Ozogamicin – ich spreche im Weiteren von Gemtuzumab – ist in der Lage, den antileukämischen Effekt dieser Chemotherapie zu verstärken. Es besteht aus einem Antikörper, der gegen das Oberflächenantigen CD33 gerichtet ist, und einem daran gekoppelten Zellgift. CD33 kann bei etwa 90 Prozent der Patienten auf leukämischen Stammzellen nachgewiesen werden. Das Medikament wirkt damit zielgerichtet an der entarteten Krebszelle und nicht wie bei normaler Chemotherapie unspezifisch im gesamten Körper.

In einer randomisierten und kontrollierten pivotalen Phase-III-Studie, der ALFA-0701, wurde die Addition von Gemtuzumab zum Therapiestandard im Vergleich zum Therapiestandard allein bei 271 Patienten geprüft. Es handelt sich um eine prüfarztinitiierte Studie, die von einer französischen Studiengruppe geplant und durchgeführt wurde. Gemtuzumab zeigte einen deutlichen Effekt im primären Endpunkt der Studie. Das ereignisfreie Überleben verbesserte sich im Interventionsarm im Median um sechs Monate.

Im rezidivfreien Überleben, dem sekundären Endpunkt der Studie, lag die Verbesserung bei neun Monaten. Beide Endpunkte repräsentieren das Erreichen bzw. das Erhalten eines patientenrelevanten Zustandes der kompletten Remission. Patienten in stabiler kompletter Remission haben in der Regel keine gehäuften Blutungen und Infektionen mehr – das sind Symptome einer aktiven AML –, sind transfusionsfrei und können meist das Krankenhaus verlassen. Das ist hier ein klinisch relevanter Fortschritt im Vergleich zur Standardchemotherapie ohne Gemtuzumab, die sich in den letzten Jahrzehnten kaum verändert hat. Im Gesamtüberleben zeigt sich im Interventionsarm zudem ein positiver Trend mit einem numerischen Vorteil von im Median sechs Monaten.

Die Verträglichkeit von Gemtuzumab wurde in einer Vielzahl an klinischen Studien geprüft und ist damit bekannt.

In der Zusammenfassung stellt Gemtuzumab für einen Großteil der Patienten mit neu diagnostizierter AML eine Verbesserung des Therapiestandards dar. Durch Addition von Gemtuzumab zur intensiven Chemotherapie wird der antileukämische Effekt klinisch relevant verstärkt, und Patienten wird eine längere krankheitssymptomfreie Zeit in Remission ermöglicht. – Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit. Nun freuen wir uns auf die Diskussion mit Ihnen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank, Herr Dr. Alisch, für diese Ergänzung. – Ich schaue in die Runde: Fragen? – Wer möchte? – Bitte schön, Herr Jantschak.

**Herr Dr. Jantschak:** In der Nutzenbewertung wird kritisiert, dass für den Endpunkt rezidivfreies Überleben die Bestimmung der Complete Response nicht nach Abschluss der Konsolidierung bestimmt wurde, sondern bereits nach der Induktionstherapie. Deshalb folgende Frage von mir an die Fachgesellschaftler: Ist der Endpunkt rezidivfreies Überleben in der hier verwendeten Operationalisierung ein patientenrelevanter Endpunkt?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ich sehe Herrn Wörmann. – Nur für das Protokoll merke ich an, damit wir das auch entsprechend wegen der Vollzähligkeit haben, dass um 10:47 Uhr Privatdozent Dr. Röllig erschienen ist. – Her Wörmann bitte.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Vielen Dank für die Frage. – Ich hole jetzt wegen des Endpunktes ereignisfreies Überleben ein klein wenig aus; Sie hatten es in der Anmoderation schon erwähnt.

Wir halten ereignisfreies Überleben für einen patientenrelevanten Endpunkt außer der Gesamtüberlebenszeit. Ich sage das jetzt so ausführlich, weil wir das Thema in den nächsten fünf Wochen noch zwei weitere Male diskutieren. Wir werden das bei einem weiteren AML-Präparat, dem Vyxeos, diskutieren – da geht es um die sekundären AMLs –, und es geht um das Tisagenlecleucel, also das ALL-Präparat, das CAR-T-Zell-Präparat, wobei es auch um ereignisfreies Überleben geht.

Der Punkt, warum uns das ereignisfreie Überleben bei den Leukämien so relevant erscheint, besteht darin, dass als Ereignis Rezidiv, Progress oder Tod definiert werden. Das ist spezifischer als die Gesamtüberlebenszeit. Da geht zum Beispiel eben der Progress ein, der in die Gesamtüberlebenszeit auch eingeht, ebenso, ob der Patient später allogent transplantiert werden konnte. Da das eine wackelige Variable ist, finden wir das ereignisfreie Überleben so wichtig. Deswegen haben viele von den Leukämiestudien, auch der multizentrischen deutschen oder internationalen Studien, sich „event free survival“ genommen.

Wir müssen auch die Gesamtüberlebenszeit anschauen. Also, wenn wir wirklich wissen wollen, was das Einzelpräparat bringt, dann ist ereignisfreies Überleben hilfreich; eben: Wir haben mit dem ereignisfreien Überleben enthalten, ob der Patient rezidiert oder ob er progredient ist, wir haben mit darin, ob er an der Therapie stirbt oder zum Beispiel am Progress. Dies ist erst einmal unabhängig davon, ob wir für den Patienten später einen Spender finden, weil das Rezidiv als solches markiert wird. Natürlich ist es für den Patienten wichtig, ob er insgesamt überlebt. Aber wenn wir gucken wollen, was das Präparat selbst macht – unabhängig davon, ob wir einen Spender finden, ob er transplantabel ist oder so etwas –, dann ist „event free survival“ für uns der schärfere Parameter.

So, jetzt zu Ihrer Frage zurück: Nein, ich glaube, rezidivfreies Überleben reicht uns nicht, und in unserer Stellungnahme haben wir es auch nicht als eigenen Endpunkt aufgeführt. Wir werten das schon auch, und wir gucken das an, weil uns damit ein wichtiger Parameter gegeben wird; aber der wichtigere für uns ist das „event free survival“, weil wir dann nicht so abhängig von dem sind, wonach Sie genau fragen, von Laborparametern: Nehmen wir komplette Remission, nehmen wir auch die inkomplette, also CRi, die komplette Remission ohne hämatologische Regeneration? Das ist deutlich schwieriger zu definieren. „Event free survival“ ist ein scharfer Parameter. Rezidiv, Progress, Tod sind klar definierte Parameter, und wenn – je nachdem, wie die Studie aufgelegt wird – auch Transplantation noch als Event gewertet wird, dann kommt dies ebenfalls als Parameter mit hinein. Grundsätzlich für uns: Wir denken, dass außer der Gesamtüberlebenszeit das ereignisfreie Überleben ein relevanter Endpunkt für die Patienten ist und uns auch in Leitlinien besser erlaubt zu sagen, was das jeweils untersuchte Präparat, Medikament oder später CAR-T-Zellen, wirklich erreicht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Nachfrage, Herr Jantschak?

**Herr Dr. Jantschak:** Dann ergibt sich für mich noch die Frage, wie Sie hier den Vorteil beim EFS vor dem Hintergrund werten, dass das OS nicht verlängert wurde.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Wir haben bei Gemtuzumab eine völlig ungewöhnliche Situation. Wir haben über 7 000 randomisierte Patienten in Studien zu Gemtuzumab, und hier sind 270 drin. Das heißt, die Datenlage, auf der wir klinisch den Wert von Gemtuzumab anschauen, ist viel, viel größer als in dieser Studie. Anders gesagt: Das hier ist nicht ein Zwanzigstel der zur Verfügung stehenden Datenbasis. Wenn Sie jetzt konkret sagen, 271 Patienten, ist es okay als Studie; aber es ist auch für AML mit einer international sehr guten Studiendisziplin keine sehr große Studie. „Event free survival“, so haben wir deutlich gemacht, ist für uns der schärfere Endpunkt, und da gibt es einen deutlichen Vorteil. Deswegen bestätigt das die anderen Studien, die zeigen, dass Gemtuzumab wirksam ist.

In die Gesamtüberlebenszeit kommen dann wieder wackelige Parameter hinein, zum Beispiel Transplantation bei diesen zum Teil jüngeren Patienten. Da wundert es uns nicht, dass in der Zeit nicht unbedingt auch ein Gesamtvorteil herauskommt; aber die Studie ist da mit 130 Patienten pro Arm auch nicht sehr stark gepowert, um so etwas wirklich zu sehen. Wenn ich es richtig erinnere, war das auch nicht der Endpunkt der Studie, denn diese Studie war nicht auf Gesamtüberleben gepowert. Das wundert uns nicht. Die größten, besten Studien sind von den Engländern durchgeführt worden, vom Medical Research Council. Sie haben 1 100 Patienten in die Gemtuzumab-Studien hineingebracht und haben davon zwei Studien durchgeführt. Das sind deutlich stärkere Daten.

**Herr PD Dr. Röllig (DGHO):** Vielleicht kann ich dazu noch ganz kurz ergänzen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja.

**Herr PD Dr. Röllig (DGHO):** Der konkrete Fall in dieser Studie war, dass zu dem Zeitpunkt, als die Studie in Frankreich durchgeführt worden ist, Patienten auch die Möglichkeit hatten, in der Rezidivsituation Gemtuzumab als Salvage-Therapie zu erhalten, sodass ein Teil der Patienten, die Gemtuzumab in der Studie nicht erhalten hatten, diese Substanz in der Rezidivsituation bekommen haben, sodass dadurch der primäre Effekt auf das Gesamtüberleben sozusagen auch hätte abgeschwächt werden können.

Zu Ihrer ersten Frage. Die Messung des rezidivfreien Überlebens ab dem Zeitpunkt des ersten Erreichens einer kompletten Remission ist das, was in klinischen Studien bei der AML eigentlich das Übliche ist. Das ist in anderen klinischen Studien, zum Beispiel in der Zulassungsstudie für Midostaurin, auch so gewesen. Das heißt, es wird nicht zum Ende der Konsolidierung, sondern zum ersten Erreichen einer kompletten Remission – das ist üblicherweise zum Ende der Induktionstherapie – gemessen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Röllig. – Bitte schön, Herr Kuhn. Danach würde ich auch noch einmal die Übertragbarkeit auf die Jüngeren und den Umgang mit den hämatologischen Nebenwirkungen ansprechen. Aber Herr Kuhn, fangen Sie erst einmal an.

**Herr Kuhn:** Vielen Dank, Herr Hecken. – Ich habe zwei Fragen an den pharmazeutischen Unternehmer; sie betreffen Ihre Fachinformation. Ich werde sie getrennt stellen; ich glaube, dann ist es einfacher.

Zum einen geht es um die Übersetzung. In der englischen Version Ihrer Fachinformation, Ihres Anwendungsgebiets wird auf Patienten mit „de novo AML“ eingeschränkt; sekundäre AML-Typen werden also explizit ausgeschlossen. In der deutschen Version findet sich diese Einschränkung nicht. Ist das ein Fehler, oder ist die deutsche Zulassung auch auf sekundäre AML-Typen erstreckt?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Dr. Alisch bitte.

**Herr Dr. Alisch (Pfizer):** Die deutsche Zulassung bezieht sich nicht auf die sekundären AML-Typen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Kuhn.

**Herr Kuhn:** Durch welchen Begriff wird dem dann Ausdruck gegeben?

**Herr Dr. Alisch (Pfizer):** Durch die nicht vorbehandelte neu diagnostizierte AML. Bei sekundärer AML hat man ja zum Teil eine Vorbehandlung bei myelodysplastischem Syndrom – das wäre eine Möglichkeit – oder durch therapieassoziierte AML. Ich stimme Ihnen zu, dass das hier nicht so deutlich ausgeführt ist, wie man es hätte ausführen können.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Professor Wörmann, dann Frau Wenzel-Seifert.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Gerade im Kontext mit Vyxeos, was jetzt aufgerufen worden ist, liposomales DNR plus AraC: Das ist für neu diagnostizierte sekundäre AMLs, und das ist eine klare Differenzierung von dem, was wir hier haben: neu diagnostiziert, Denovo-AML. „De novo“ heißt ohne Vorgeschichte; neu diagnostiziert ist es in beiden Fällen. Bei den nächsten Verfahren ist es dann auch neu diagnostiziert, aber bei Patienten, die eine Vorgeschichte haben, als Grundlage der AML.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Kuhn.

**Herr Kuhn:** Dann habe ich noch eine zweite Frage zu Ihrem Fachinformationstext. Da wird auf Patienten eingeschränkt, die CD33-positiv sind. Ich habe mir den europäischen Arzneimittelbewertungsbericht durchgesehen, auch Ihre Fachinformation, und ich finde keine Angaben dazu, wie der Nachweis der CD33-Positivität erbracht werden muss, mit welchem Verfahren, ob das Immunhistochemie oder etwas anderes ist, welche Cutoffs gewählt werden sollten, welcher Antikörper gewählt werden soll, falls es Immunhistochemie ist, wie dieses Verfahren validiert wurde. Daran schließt sich die Frage an: Wie viele Patienten in Ihrer Studie, also in der MyloFrance-Studie, entsprächen denn dem Kriterium der CD33-Positivität, wie auch immer das dann definiert worden sei?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer macht das, wieder Herr Dr. Alisch? – Bitte.

**Herr Dr. Alisch (Pfizer):** In den Studiendaten, die wir generell sehen, sind 90 Prozent der Patienten CD33-positiv. Initial war die CD33-Positivität kein Einschlusskriterium in der ALFA-

0701. Das wurde auch später nicht entsprechend hinzugefügt. Das heißt, wir haben quasi ein breites Bild über Patienten mit dem Denovo-Arm innerhalb der Studie.

Bei einem Teil der Patienten wurde die CD33-Positivität gemessen. Sie wurde aber nicht qualitativ gemessen. Das heißt, man hat einen Cutoff gewählt, den ich Ihnen bisher auch nicht in der Form nennen kann. Ich möchte dazu betonen: Die Studie wurde ja nicht von Pfizer durchgeführt, sondern durch die französische Studiengruppe, und die Cutoffs konnten zum Teil in den Zentren, in den entsprechenden Laboratorien selbst gewählt werden.

Dadurch, dass wir keine qualitative Messung haben – wir wissen nicht, wie viel CD33-positive Moleküle bei einzelnen Patienten vorlagen, sondern nur, ob ein entsprechender Cutoff erfüllt war oder nicht –, können wir das in der Zulassung nicht weiter ausführen. Initial wurde die Studie so eingereicht, dass wir keine CD33-Positivität als Voraussetzung gewählt haben. Das wurde in den entsprechenden Verhandlungen mit der EMA später eingeführt, und Pfizer ist darauf eingegangen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Kuhn.

**Herr Kuhn:** Aber welcher Cutoff und welches Verfahren gilt jetzt für die Zulassung? Also, welchen Cutoff muss ich als Patient erfüllen, damit ich mit GO behandelt werden kann?

**Herr Dr. Alisch (Pfizer):** Das ist in der Fachinformation – dies ist korrekt – nicht weiter ausgeführt. Die Durchführung wird immunhistochemisch gemacht. Bitte korrigieren Sie mich, wenn ich das anders interpretiere; aber die normale Durchführung in der Initialdiagnostik der AML wird immunhistochemisch durchgeführt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Als Kliniker Herr Privatdozent Dr. Röllig, bitte.

**Herr PD Dr. Röllig (DGHO):** Vielleicht konkretisierend kann ich dazu sagen, dass dies bei den Leukämien üblicherweise durchflusszytometrisch gemacht wird, was gewissermaßen eine Variation der Immunhistochemie ist. Das heißt, man misst die Antigen-Expression durchflusszytometrisch auf der Oberfläche der Zellen. Der Grund dafür, dass nicht genauer ausgeführt ist, welche Methode und welcher Cutoff gewählt wurde, besteht darin, dass es bei diesen Methoden eine große Heterogenität gibt und dass bislang nicht eindeutig ein bestimmter Cutoff oder eine bestimmte Methode mit der Wirksamkeit von GO assoziiert werden konnte. Deswegen ist das vermutlich in der Situation freigestellt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay, danke schön. – Herr Wörmann und dann Frau Wenzel.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** In den eben erwähnten MRC-Studien war CD33-Positivität kein Einschlusskriterium, weil das auf den myeloischen Blasten so ubiquitär ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Klar, das hat er ja auch, wenn ich das richtig verstanden habe, gesagt. Die Frage ist nur: Wie kommt die EMA dann auf der Basis dieser Variabilität zu der Aussage, okay, das ist jetzt Kriterium für die Zulassung? Dann kann man ja sagen: Hübsch, dass Sie das hineingeschrieben haben; schau'n wir mal. Aber okay. – Frau Wenzel-Seifert und dann Herr Jantschak.

**Frau Dr. Wenzel-Seifert:** Ich möchte kurz noch einmal zurück zum EFS bzw. zu einer Frage, die in diesem Zusammenhang sehr wichtig ist, was die Patientenrelevanz dieses Endpunktes anbetrifft. Das ist eine Frage an die DGHO: Würden Sie bei dieser Therapie von vornherein einen kurativen Ansatz im Sinne von Heilung sehen, im Gegensatz zu palliativ, oder sehen Sie diese Einschätzung erst im späteren Verlauf, wenn die Remission erreicht ist, als gegeben an?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Wörmann bitte.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Es geht eindeutig um Kuration, es geht um Erstlinientherapie, es geht um die Steigerung der Anzahl derjenigen Patienten, die langfristig ereignisfrei leben. Deswegen haben wir auch deutlich gemacht, dass dieser Median interessant und mindestens so wichtig ist wie die Überlebensrate nach einer relativ längeren Beobachtungszeit. Das ist dem sehr ähnlich, was bei Midostaurin gesehen wurde. Da war es eindeutiger, weil die Überlebenszeit auch so eindeutig war; aber deswegen wird es in die Erstlinientherapie hineingesetzt.

Sie haben es in unserer Stellungnahme gesehen: Eine Besonderheit vor allem aus den englischen Studien und den drei guten Metaanalysen so um 2014 war, dass besonders Patienten mit guten prognostischen Faktoren noch besser auf die Therapie mit Gemtuzumab ansprechen. Das heißt, wir steigern die Rate der Patienten, die jetzt schon prognostisch günstig sind, und steigern dort die Heilungsrate. Deswegen geht es äußerst eindeutig nicht um Palliation, sondern eindeutig um kuratives Potenzial; deswegen ereignisfreies Überleben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Nachfrage dazu, Herr Kuhn? – Nein. Dann ist zunächst Frau Wenzel-Seifert dran. – Entschuldigung, Herr Jantschak und dann Herr Kuhn.

**Herr Dr. Jantschak:** Ich habe noch eine Frage an die DGHO. In Ihrer Stellungnahme führen Sie aus, dass Sie den Zusatznutzen des neuen Wirkstoffs eher bei Patienten in der Niedrigrisikogruppe und nicht bei den Hochrisikopatienten sehen. Können Sie dazu noch etwas näher ausführen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Röllig bitte.

**Herr PD Dr. Röllig (DGHO):** Diese Stellungnahme bezieht sich weniger auf die Aussagen oder die Ergebnisse der hier vorliegenden konkreten Studie, sondern mehr auf Ergebnisse, die in anderen Studien entstanden sind und die wir in unserer Stellungnahme und einer Metaanalyse, die in unserer Stellungnahme aufgeführt ist, genannt haben. Die aktuelle Studie zeigt einen Vorteil sowohl für Patienten mit einem günstigen, die mit einem sehr geringen Anteil in der hiesigen Studie vertreten waren, als auch mit einem intermediärem Risiko und ebenfalls einen Vorteil, der weniger stark ausgeprägt ist, für die Patienten mit ungünstigem Risiko. Schaut man sich größere Datenmengen und die von Hills publizierte Metaanalyse an, dann bestätigt sich dieser Eindruck, dass der Vorteil bei Patienten mit günstigem Risiko am stärksten ausgeprägt ist, gefolgt von Patienten mit intermediärem Risiko, und dass ein Vorteil bezüglich des Gesamtüberlebens, der in dieser Metaanalyse zum Tragen kommt, sich weniger oder kaum bei Patienten mit ungünstigem Risiko ausdrückt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Dazu, Herr Kuhn? – Ja, Herr Kuhn und dann Frau Holtkamp.

**Herr Kuhn:** Ich will denselben Themenkreis ansprechen. Es liegt ja anscheinend auch in dieser Studie eine Effektmodifikation für den Marker zytogenetisches Risikoprofil vor. Diese Subgruppen haben Sie im Dossier nicht dargestellt; wohl aber sind sie in der Fachinformation aufgegliedert. Da zeigt sich für die günstigen und intermediären Risikoprofile für das Gesamtüberleben ein Hazard Ratio von 0,75, nicht signifikant. Für die ungünstigen zytogenetischen Risikoprofile ist das Hazard Ratio 1,55, also zuungunsten von Gemtuzumab, aber ebenfalls nicht signifikant. Ich frage den Punkt: Warum haben Sie das im Dossier nicht dargestellt, obwohl das so prominent sowohl in der Fachinformation als auch im europäischen Zulassungsverfahren diskutiert wurde? Zudem frage ich, ob es denn für diesen Marker eine signifikante Interaktion im Gesamtüberleben gibt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, bitte schön.

**Frau Schmitter (Pfizer):** Wir haben im Dossier die Risikoklassifikationen nach ELN-Guidelines dargestellt, die meines Wissens eine zytogenetische Risikoklassifikation ist; dafür zeigt sich keine Interaktion über alle Endpunkte hinweg.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Kuhn.

**Herr Kuhn:** Genau, sie sind ja in der Fachinformation auch dargestellt. Aber im Bericht der europäischen Arzneimittelbehörde und in Ihrer Fachinformation wird eben zusätzlich nur noch das zytogenetische Risikoprofil dargestellt. Das ELN-Risiko schließt ja auch molekulare Marker mit ein. In Bezug darauf wüsste ich gerne, ob es da eine signifikante Interaktion für das zytogenetische Risikoprofil gab.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Bitte schön.

**Frau Schmitter (Pfizer):** Das haben wir uns nicht angeguckt. Wir haben es uns nur auf Basis der ELN-Risikoklassifikation angeschaut. – Herr Alisch möchte ergänzen, wenn das für Sie in Ordnung ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Alisch bitte.

**Herr Dr. Alisch (Pfizer):** Die ELN-Klassifikation, nach European Leukemia Network, ist quasi die gängige Art und Weise, wie im klinischen Alltag in Deutschland diagnostiziert wird. Das möchte ich noch hinzufügen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Holtkamp, Herr Kulig.

**Frau Dr. Holtkamp:** Zu diesem Themenkomplex eine Frage an die Kliniker. Würden Sie denn daraus auch schon klinische Konsequenzen ziehen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Röllig bitte.

**Herr PD Dr. Röllig (DGHO):** In der Tat würden wir das, und zwar insofern, als wir denken, dass für Patienten, bei denen zu Beginn der Therapie ein zytogenetisch ungünstiges Risiko bekannt ist – – Diese klinische Konstellation ist möglich, indem es Patienten gibt, die

beispielsweise eine zytogenetische Diagnostik hatten, bevor man mit der Therapie beginnt. Bei diesen Patienten, die ein ungünstiges zytogenetisches Risiko haben, würden wir GO in der Primärtherapie nicht einsetzen.

Die Mehrzahl der Patienten wird zum Zeitpunkt der Diagnose der AML zügig mit einer Therapie beginnen müssen, weil die Erkrankung ansonsten unbehandelt innerhalb kurzer Zeit zum Tode führt. Daher wird bei der Mehrzahl der Patienten zu Therapiebeginn die zytogenetische Risikoklassifikation noch nicht vorliegen. Aufgrund der Tatsache, dass die Mehrzahl der Patienten nicht dem ungünstigen Risiko angehören wird, rein statistisch gesehen, und des Umstandes, wie im Dossier ausgeführt, dass Nebenwirkungen, die durch GO-Hinzunahme zur Standardchemotherapie entstehen, im Allgemeinen händelbar oder managbar sind und die Patienten nicht vital gefährden, halten wir es für vertretbar, dass bei diesen Patienten, von denen das zytogenetische Risiko zum Zeitpunkt der Diagnose nicht vorliegt und die eine Therapie beginnen müssen, GO zur Therapie hinzugefügt werden kann.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ist das okay, Frau Holtkamp? – Nachfrage, Frau Holtkamp.

**Frau Dr. Holtkamp:** Ich habe noch eine Frage zu einem anderen Komplex, und zwar zur Lebensqualität. Das ist uns als Patientenvertretung immer besonders wichtig. Das ist ja in dieser Zulassungsstudie nicht erhoben worden. Können Sie dennoch zu diesem Themenbereich etwas sagen, zum Beispiel aus den vielen anderen Studien, die es da gibt?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer macht das? – Herr Röllig bitte.

**Herr PD Dr. Röllig (DGHO):** Nach meiner Kenntnis ist die Erhebung von Lebensqualität im Rahmen von Studien der AML eine Praxis, die erst in den letzten Jahren zunehmend angewandt worden ist. Mir ist auch aus anderen Studien nicht bekannt, dass systematisch Lebensqualitätserhebungen stattgefunden haben; aber ich lasse mich gern von Kollegen der Firma berichtigen.

Man kann indirekt Rückschlüsse auf die Lebensqualität ziehen. Führt man sich die Konsequenzen eines Rezidivs oder eines primären Therapieversagens vor Augen, so müssen logischerweise Patienten, die mit einer kurativen Intention behandelt werden und rezidivieren, eine erneute intensive Therapie bekommen und/oder allogener Stammzelltransplantation zugeführt werden, um die Erkrankung noch zu heilen. Eine zusätzliche Chemotherapie wie auch eine allogene Stammzelltransplantation geht natürlich mit erneuten Krankenhausaufenthalten und gerade nach Stammzelltransplantation mit dem Risiko einer umgekehrten Abstoßungsreaktion, Graft-versus-Host-Erkrankung oder von opportunistischen Infektionen einher, was die Lebensqualität der Patienten erheblich beeinträchtigen kann.

Insofern könnte man im Umkehrschluss sagen, dass eine Therapie, die die Wahrscheinlichkeit oder das Risiko eines Patienten reduziert, einen Rückfall der Erkrankung zu erleiden, wie das hier durch das GO getan wird, bzw. die die Wahrscheinlichkeit eines primären Therapieversagens reduziert, ebenfalls einen günstigen Einfluss auf die Lebensqualität der behandelten Patienten haben könnte.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Reicht das, Frau Holtkamp?

**Frau Dr. Holtkamp:** Der pU hat auch keine ergänzenden Daten?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Bitte schön, Herr Dr. Alisch.

**Herr Dr. Alisch (Pfizer):** Es ist korrekt, wir haben keine Lebensqualitätsdaten erhoben. Wie ich in dem Eingangsstatement ein wenig anklingen ließ, ist der Zustand der kompletten Remission ein symptomfreier Zustand bezüglich der Symptome, die einen AML-Patienten belasten können. Das sind Infektionen, vor allem Infektionen und Blutungen. Dadurch, dass die Thrombozyten in der Regel so weit regeneriert sind, dass keine Blutungen auftreten und die neutrophilen Granulozyten so weit regeneriert sind, dass keine verstärkten Infektionen auftreten, ist es aus unserer Sicht ein Zugewinn für den Patienten, dass er a) keine weiteren belastenden Symptome der Erkrankung selbst hat und b), wie Herr Röllig bereits ausgeführt hat, keine weitere intensive Therapie bekommt, solange er sich in Remission befindet.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Dazu, Herr Kuhn? – Ja, bitte.

**Herr Kuhn:** Dazu eine Anmerkung: In Ihren unerwünschten Ereignissen sind Blutungen, von denen Sie gerade gesprochen, im schweren Verlauf, also Grad 3 oder 4, unter Gemtuzumab Ozogamicin mit 22,9 Prozent 2,4-fach häufiger; davon waren 2,3 Prozent sogar mit Todesfolge. Zum Teil treten auch langfristige Thrombopenien auf.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Das war nur fürs Protokoll. – Jetzt habe ich Herrn Kulig, bitte.

**Herr Kulig:** Ich habe auch noch zwei Fragen Richtung kurativer Therapieansatz bzw. Endpunkte. Ich glaube, Pfizer hat jetzt in der Einführung gesagt, es werde eine Induktionstherapie gemacht und dann, wenn eine Response eingetreten ist, die Konsolidierung praktisch zum Erhalt des Erfolgs. Herr Wörmann hatte, glaube ich, darauf hingewiesen, dass eine Complete Response wichtig ist, nicht als Endpunkt, aber zur Beurteilung der Rezidive. Da wäre jetzt die Frage, was wir auch eben mit der Thrombozytopenie hatten: Was ist, wenn das nicht ganz erholt ist, der Stellenwert einer partiellen Response? Wird dann überhaupt eine Konsolidierungstherapie gemacht? Wie hat das Einfluss auf das weitere Fortschreiten oder den Stellenwert dieser partiellen Response? Das ist die erste Frage.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Das macht Herr Wörmann. – Bitte.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ganz grundsätzlich gehört die Konsolidierung zum Standard der Therapie. Wir wissen, dass bei den meisten Patienten auch mit günstigeren Risikofaktoren, also Niedrigrisikopatienten, eine alleinige Induktionstherapie regelhaft nicht reicht.

Die Frage ist jetzt: Was macht die Begrenzung der Nebenwirkungen? Wir wissen, dass die Konsolidierung mit Chemotherapie oder in diesem Falle mit Zusatzpräparaten extrem wichtig ist. Das heißt, es ist oft eine individuelle Entscheidung, ab wann man dann die nächste Therapie macht.

Nun nennen Sie den Begriff Thrombozytopenie. Wir nehmen das Blutungsrisiko, nach dem Herr Kuhn gerade gefragt hat, bei diesen Patienten mit Thrombozytopenie sehr ernst; das hat Praxisrelevanz, weil die Patienten eher prophylaktisch Thrombozytenkonzentrate

bekommen. Die Regeneration der Thrombozytopenie ist entscheidend für den Zeitpunkt. Wir würden aber auch Patienten konsolidieren, die keine komplette hämatologische Remission haben, wenn sie im Knochenmark blastenfrei sind. Das ist dieser Parameter CRi, den wir jetzt noch mit aufgenommen haben. Wir unterscheiden also die komplette Remission und die CRi mit inkompletter hämatologischer Remission, und das kleine „i“ haben wir extra mit aufgenommen. Die Thrombozytopenie, auch wenn es isoliert als Toxizität und nicht als Hinweis auf eine persistierende Leukämie anzusehen ist, ist nicht begrenzend, eine Konsolidierung anzufangen, die komplette Remission, und dann ist der Knochenmarksbefund entscheidend, weniger als 5 Prozent Blasten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Kulig.

**Herr Kulig:** Für mich noch einmal zusammenfassend: Solange noch Krebszellen nachweisbar sind, also nicht eine komplette Remission vorliegt, sondern die CRi, wären Sie vorsichtig und würden das nicht mehr durchführen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Wenn wir keine hämatologische Remission im Knochenmark haben, dann müssten wir schon über eine Intensivierung oder über eine allogene Stammzelltransplantation nachdenken.

Meines Erachtens ist hierbei ein ganz wichtiger Punkt dasjenige, was Herr Röllig eben vielleicht sehr vorsichtig gesagt hat: Wir sehen den Stellenwert bei den Good-risk-Patienten, also niedriges Risiko, wenig Risiko für einen Rückfall, also auch nach ELN-Klassifikation, weil dort auch in der Metaanalyse ein Hazard Ratio von 0,47 ausgerechnet wurde, also eine deutliche Verbesserung der Gesamtüberlebenschance. Da ist die Konsolidierung Teil des Gesamtpaketes. Aber wenn wir wissen, dass wir das erreichen können, dann wird eben im Grunde wöchentlich bei diesen Patienten entschieden, ab wann die Thrombozytopenie so ist, dass wir uns trauen, die Konsolidierung anzufangen.

**Herr Kulig:** Meine zweite Frage geht ebenfalls in Richtung Rezidive. Wenn dann doch wieder Blasten nachweisbar sind – Rezidive sind ja meist über irgendwelche Labor- oder Blutparameter definiert und nicht unbedingt das, was der Patient als Rezidiv spürt. Ich frage mich immer so: Wenn jetzt 4 Prozent Blasten nachweisbar sind, dann gilt weiterhin die Response, wenn es 6 Prozent sind, dann heißt es, oh, Rezidiv, man muss was tun; ich sage es jetzt mal so salopp. Insofern schließt sich die Frage an: Kann man überhaupt sagen, ab wann dann auch wieder Symptome auftreten, weil die Erkrankung für den Patienten nicht so rein an Laborparameter gekoppelt ist?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Wörmann bitte.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Wir reden über akute myeloische Leukämie. Wenn ich einen Patienten habe, der nach einer Therapie, Knochenmarkpunktiert, keine Blasten mehr hat, also blastenfrei ist, dann wird trotzdem vor der Konsolidierung erneut Knochenmark punktiert. Wenn er 4 Prozent Blasten hätte, validiert, dann würden wir nach kurzer Zeit noch mal punktieren. Falls das wirklich ein Rezidiv ist, dann hat sich das innerhalb von zwei Wochen verdoppelt oder verzehnfacht, wenn wir Pech haben, aber alles – das gebe ich zu – noch unter dem Radar dessen, was der Patient spüren kann. Also, wir warten nicht auf ein

fulminantes Rezidiv. Wenn er wieder thrombozytopen oder neutropen mit Komplikationen da ist, dann hat in diesem Falle die Knochenmarkspunktion eine hohe Bedeutung. Ehrlich gesagt, wird das heute mit MRD-Diagnostik untermauert, indem wir entweder gucken, ob er molekulare Marker hat oder ob er immunphänotypisch auch Blasten hat. Aber bei diesen Patienten ist es anders als bei anderen Krankheiten mit sehr langsamen Verläufen; da ist der Blastenanteil im Knochenmark hoch prädiktiv für das Rezidiv.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Das ist klar, nicht? – Okay. Danke schön. – Herr Jantschak bitte.

**Herr Dr. Jantschak:** Ich will erneut auf das Nebenwirkungsprofil des Wirkstoffs zu sprechen kommen. Sie haben ja auch gesagt, dass auch dann, wenn noch keine zytogenetische Analyse der Patienten vorliegt, im Prinzip trotzdem mit dem Wirkstoff therapiert wird oder eine Therapie begonnen wird. Deshalb stelle ich die Frage, wie sich das Nebenwirkungsprofil des Wirkstoffs hier add-on in der klinischen Praxis darstellt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer macht das? – Herr Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Wir würden beide antworten. Ich fange an. – Das Zeug ist toxisch. Ich habe mal nachgesehen: Meinen ersten Patienten habe ich vor 18 Jahren damit behandelt, und ihn haben wir in eine schwerste Lebertoxizität gebracht. Damals war die Dosis noch 6 mg. Das ist dann später auf 3 mg reduziert worden. Da gibt es eine randomisierte Studie der Engländer mit ungefähr 780 Patienten. Sie haben 6 mg gegen 3 mg getestet, und seitdem ist 3 mg der Standard. Aber damals ist die Zulassung von Mylotarg wegen der unakzeptablen Toxizität zurückgenommen worden, und das war wesentlich die Hepatotoxizität.

Wir fassen das Präparat mit sehr spitzen Fingern an. Wir sehen, dass es hoch toxisch ist, und nehmen das äußerst ernst; denn am Anfang sind die guten Gesamtergebnisse durch die Frühmortalität kaputt gegangen. Jetzt können wir es besser händeln, weil nur noch die Hälfte der Dosis gegeben wird. Deswegen wird zum Beispiel ein Patient, der eine bekannte Lebertoxizität hat, von meiner Seite aus erst mal möglicherweise nicht mit Mylotarg behandelt werden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Röllig bitte.

**Herr PD Dr. Röllig (DGHO):** Ich habe dem eigentlich nicht so viel hinzuzufügen. Ich kann nur bestätigen, dass durch die Fraktionierung und die Reduktion der Dosis die Verträglichkeit deutlich besser gegenüber dem geworden ist, was wir initial an Erfahrungen mit der Substanz gemacht haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Der pU dazu? – Bitte schön.

**Herr Dr. Alisch (Pfizer):** Die Aussage von Herrn Röllig kann ich nur bestätigen. Die initiale Zulassung von Mylotarg erfolgte mit einer wesentlich höheren Dosis in den USA im Jahr 2000, in Japan im Jahr 2005 mit 9 mg einmalig in einer Monotherapie. Besonders die Erfahrungen der französischen Studiengruppe, die drei Studien, nämlich MyloFrance I, II und III, mit der fraktionierten Dosierung durchgeführt hat, haben gezeigt, dass das Nebenwirkungsprofil bei gleicher Wirksamkeit deutlich reduziert werden kann. Das heißt,

man hat die Dosis von einmalig 9 mg auf drei Einzeldosen an den Tagen 1, 4 und 7 aufgeteilt. Das hängt damit zusammen, dass man gesehen hat, dass die CD33-Antigene auf den Blasten alle 72 Stunden reexprimiert werden und man dadurch eine Akkumulation des Wirkstoffes mit dieser Dosis in Blasten erreicht, um dann die entsprechende Zytotoxizität in der Krebszelle zu erreichen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Jantschak und Frau Holtkamp.

**Herr Dr. Jantschak:** Die Lebertox, Herr Wörmann, die Sie angesprochen haben, scheint sich aber in der Studie hier nicht so klar darzustellen. Liegt das daran, dass sie durch die Dosisreduktion eingedämmt werden konnte?

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ganz eindeutig: Die Lebertox kommt durch das Toxin, nicht durch den Antikörper, und die hohe Toxingabe – er sagt, früher waren es 9 mg in den USA, dann waren es 6 mg – ist durch die fraktionierte Gabe von 3 mg deutlich reduziert.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Ist das okay, Herr Jantschak? – Frau Holtkamp bitte.

**Frau Dr. Holtkamp:** Von der Toxizität möchte ich jetzt zu den Altersgruppen kommen. In der Studie waren ja 50- bis 70-Jährige. Da geht es jetzt einmal um die Jüngeren und darum, wie Sie da den Stellenwert sehen. Mich interessiert aber auch, was mit den Älteren ist, weil da ja möglicherweise mit noch mehr Toxizität zu rechnen ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Röllig bitte.

**Herr PD Dr. Röllig (DGHO):** Wir würden für unsere Einschätzung wiederum andere Studien zu Rate ziehen, die in dieser Indikation bei anderen Altersgruppen gelaufen sind. In unserer Darstellung der verschiedenen randomisierten Studien haben wir eine Studie, in der Patienten von 0 bis 29 Jahre eingeschlossen worden sind, wobei auch der Endpunkt ereignisfreies Überleben, den wir jetzt betrachten, signifikant verbessert worden ist. Es gibt eine Studie der AMLSG-Studiengruppe, die beim letzten amerikanischen Krebskongress vorgestellt worden ist, in die auch Patienten jüngerer Altersgruppen eingeschlossen worden sind, die einen Vorteil zeigt. Insofern denken wir nach den Daten, die wir kennen, dass die Wahrscheinlichkeit, dass jüngere Patienten unter 50 Jahren von der Hinzunahme des Antikörpers profitieren, hoch ist oder es eben auch Evidenz dafür gibt.

In der höheren Altersgruppe gilt für alle intensiven Therapien, auch die Hinzunahme von Gemtuzumab Ozogamicin, dass die intensiven Therapien schlechter vertragen werden als in jüngeren Altersgruppen. In der Studie, über die wir gerade sprechen, haben wir es mit Patienten bis 70 Jahre zu tun. Das Delta von Patienten, die wir sonst intensiv behandeln würden, erstreckt sich im Allgemeinen so etwa bis 75 Jahre. Darüber würde man selten Patienten mit einer kurativen intensiven Therapie behandeln. Wir denken, dass diese fünf Jahre wahrscheinlich nicht ein so starkes Plus an Toxizität verursachen, dass wir sagen würden, wir würden das jenseits der 70 Jahre nicht mehr einsetzen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ergänzung Herr Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Die ALFA-Studie, die Zulassungsstudie, ist 2006 konzipiert worden. Eben wurde die ENL-Klassifikation genannt. Wir würden heute

Risikogruppen – niedrig, intermediär und Hochrisiko – ganz wesentlich genetisch determinieren. Dann ist es so, dass ein Patient, der 25 ist, mit einer ganz ungünstigen genetischen Konstellation eine miserable Prognose hat, während der 70-Jährige mit der günstigen Konstellation eine deutlich bessere Prognose hat. Wir würden uns heute also nicht mehr an dieser Klassifikation, die über zehn Jahre alt ist, orientieren, und wir würden auch nicht wegen dieses Präparates unsere ganze Klassifikation ändern. Wir würden good risk, also Niedrigrisiko, niedriges Rezidivrisiko, als die Gruppe für Gemtuzumab sehen, und das ist altersunabhängig.

Der Punkt, den Sie mit den älteren Patienten machen, ist folgender: Je älter die Patienten, umso geringer die Wahrscheinlichkeit, dass sie in eine Gut-Risiko-Gruppe hineinfallen, weil die schlechten, prognostisch ungünstigen Aberrationen vor allem bei älteren Patienten gefunden werden. Wenn wir also 50-Jährige, 70-Jährige nähmen, dann schlossen wir eine Gruppe von Patienten aus, die prognostisch günstig liegen, die wir noch besser heilen können. Das heißt, sie müssen wir mit hineinnehmen.

Die Frage, ob wir bei 70-jährigen Patienten Gemtuzumab einsetzen, ist nicht ganz so kritisch. Das trifft nicht so viele Patienten, weil viele genetisch eher ungünstig sind, und sie profitieren nicht von Gemtuzumab. Hätten wir aber auch Patienten in der höheren Altersgruppe mit sonst günstigem Risikoprofil, würden wir Gemtuzumab geben. Aber wir würden uns wirklich anhand der anderen Studien und der Metaanalyse orientieren und die Patienten mit günstigem und intermediärem Risiko für diese Therapie nehmen, nicht die ungünstigen, und das sind häufig sowieso die älteren.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Wörmann. – Herr Dr. Alisch bitte.

**Herr Dr. Alisch (Pfizer):** Ich möchte noch ergänzen, dass in der Metaanalyse, die supportiv für die Zulassung eingereicht wurde, in der Altersgruppe 15 bis 29 Jahre 132 Patienten eingeschlossen waren. Da hatte man eine gleiche Effektivität und ein günstigeres Nebenwirkungsprofil gesehen als bei den älteren Patienten. Der Altersmedian der ALFA-0701 lag bei 62 Jahren in der Interventionsgruppe und bei 61 Jahren im Vergleichs-Arm.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Jantschak.

**Herr Dr. Jantschak:** Eine kurze Rückfrage an den Punkt, weil in der Diskussion hier schon sehr häufig auf diese Metaanalyse verwiesen worden ist: Haben Sie sie im Dossier diskutiert?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Bitte schön.

**Frau Schmitter (Pfizer):** Sie haben wir im Dossier nicht diskutiert, da sie in formaler Hinsicht nicht den Einschlusskriterien entspricht. Allerdings sind die Ergebnisse aus der Metaanalyse aus unserer Sicht bei der Einordnung insbesondere des Gesamtüberlebens nicht vollständig zu vernachlässigen,.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Ich schaue in die Runde. Weitere Fragen? – Altersgruppe hatten wir, Nebenwirkungen hatten wir, ereignisfreies Überleben hatten wir. Damit sind die drei wesentlichen Punkte – klare Aussage der Fachgesellschaft –, also Übertragbarkeit der Ergebnisse der über 50-Jährigen auf Jüngere, ganz klar.

Wenn es keine Fragen mehr gibt, dann würde ich Herrn Leverkus oder wer immer möchte die Möglichkeit zum Abschlussstatement geben.

**Herr Leverkus (Pfizer):** Vielen Dank für die konstruktive Diskussion. Ich fasse kurz zusammen. Nebenwirkungen sind vorhanden, aber beherrschbar. Lebensqualitätsdaten liegen nicht vor, aber Patienten, die in die Remission gelangen, brauchen keine weiteren Therapie, die belastenden Symptome der Erkrankung verschwinden. Der primäre Endpunkt der ALFA-Studie „event free survival“ ist ein patientenrelevanter Endpunkt und zeigt statistisch signifikante Vorteile für Gemtuzumab. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, herzlichen Dank. Dann können wir auch diese Anhörung beenden. Danke, dass Sie da waren, danke, dass Sie uns Rede und Antwort gestanden haben. Für Sie dann gute Heimfahrt!

Schluss der Anhörung: 11:40 Uhr