

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Gemtuzumab Ozogamicin (MYLOTARG®)

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

Modul 3A

*Zur Anwendung für die Kombinationstherapie mit
Daunorubicin und Cytarabin zur Behandlung von Patienten
ab 15 Jahren mit nicht vorbehandelter, neu diagnostizierter
CD33-positiver akuter myeloischer Leukämie,
ausgenommen akuter Promyelozytenleukämie.*

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem
Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	9
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	10
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	11
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	11
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	12
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	13
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	14
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	14
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	31
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	35
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	42
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	45
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	46
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	47
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	54
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	54
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	59
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	64
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	66
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	75
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	80
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	85
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	87
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	89
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation	89
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen	100
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	101
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	102
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	105
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	106
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	106

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Allgemein auftretende Symptome der AML	17
Tabelle 3-2: Einteilung und Definition der AML nach FAB-Klassifikation	18
Tabelle 3-3: WHO-Klassifizierung der AML und abgeleiteter Neoplasien von Vorläuferzellen.....	19
Tabelle 3-4: Übersicht des prognostischen Status der AML basierend auf zytogenetischen und molekulargenetischen Veränderungen	24
Tabelle 3-5: Übersicht der Ansprechkriterien gemäß der AML-Expertengruppe im <i>European LeukemiaNet</i> (ELN).....	28
Tabelle 3-6: Inzidenz der AML (ICD-10 Code C92.0) im Bezugsjahr 2014 gemäß ZfKD	37
Tabelle 3-7: Anteile innerhalb der AML-Erkrankungen gemäß Literaturangaben.....	39
Tabelle 3-8: Anzahl der Patienten ab 15 Jahren mit nicht vorbehandelter, neu diagnostizierter CD33-positiver AML (Zielpopulation)	39
Tabelle 3-9: Entwicklung der AML-Neuerkrankungen in den Jahren 2010 bis 2023 gemäß ZfKD	41
Tabelle 3-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	42
Tabelle 3-11: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)	45
Tabelle 3-12: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	55
Tabelle 3-13: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	57
Tabelle 3-14: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	59
Tabelle 3-15: Übersicht zum Verbrauch von Gemtuzumab Ozogamicin pro Zyklus pro Patient in mg und in DFL.....	62
Tabelle 3-16: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	64
Tabelle 3-17: Angewandte Rabatte bei der Berechnung der Kosten von Gemtuzumab Ozogamicin, Daunorubicin und Cytarabin nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	65
Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	67
Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	70
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).....	71

Tabelle 3-21: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	75
Tabelle 3-22: Jahrestherapiekosten im stationären Sektor - bezogen auf die voraussichtlichen Marktanteile von Gemtuzumab Ozogamicin nach Zulassung	84
Tabelle 3-23: Dosierungsschemata für MYLOTARG® in Kombination mit Chemotherapie	91
Tabelle 3-24: Anpassung des Behandlungsschemas zur Behandlung von Hyperleukozytose mit Cytarabin.....	92
Tabelle 3-25: Dosisanpassungen bei Hämatotoxizität	93
Tabelle 3-26: Dosisanpassungen bei nicht hämatologischen Toxizitäten.....	94
Tabelle 3-27: <i>Risk-Management-Plan</i>	102

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Akkumulation myeloischer Blasten und Verdrängung gesunder Zellen im Knochenmark bei gesunden Menschen (links) im Vergleich zu AML-Patienten (rechts).	15
Abbildung 3-2: AML ist das Ergebnis einer uneingeschränkten Proliferation von myeloischen Vorläuferzellen.....	16
Abbildung 3-3: Untersuchungsschema zur Diagnosestellung einer AML.....	21
Abbildung 3-4: Gesamtüberleben von Patienten mit neu diagnostizierter AML.....	22
Abbildung 3-5: Frühe Mortalitätsraten in Prozent nach intensiver Chemotherapie in Assoziation zum Gesundheitsstatus und zum Alter der AML-Patienten.	23
Abbildung 3-6: Gesamtüberleben von jüngeren (16 - < 60 Jahre; blau) und älteren (\geq 60 Jahre; gelb) AML-Patienten in Abhängigkeit eines günstigen (A), intermediären (B) und ungünstigen (C) Karyotyps.	25
Abbildung 3-7: Überleben von AML-Patienten 15 bis 59 bzw. ab 60 Jahren von 1970 bis 2009.....	32
Abbildung 3-8: AML-Neuerkrankungen in Deutschland im Jahr 2014 gemäß den Angaben des ZfKD.....	36
Abbildung 3-9: AML-Neuerkrankungen der Jahre 2000 bis 2014 gemäß ZfKD.....	41
Abbildung 3-10: Flussdiagramm zur Herleitung der potenziellen GKV-Zielpopulation von Gemtuzumab Ozogamicin (Ergebnisse).....	44

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AAP	Apothekenabgabepreis
Abnl()	Abnormal
Abs.	Absatz
ALL	Akute lymphatische Leukämie
ALT	Alanin-Aminotransferase
AML	Akute myeloische Leukämie
ANC	Absolute Neutrophilenzahl (<i>Absolute Neutrophil Count</i>)
APL	Akute Promyelozytenleukämie
AraC	Cytarabin
AST	Aspartat-Aminotransferase
<i>ASXL1</i>	<i>Additional Sex combs Like 1</i> (Gen)
<i>BCR-ABL1</i>	B-Zell-Rezeptor und Tyrosinkinase ABL1 (<i>B-Cell Receptor, Abelson murine Leukemia viral oncogene homolog 1</i>) (Fusionsgen)
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
BSC	<i>Best Supportive Care</i>
bspw.	Beispielsweise
bzgl.	Bezüglich
bzw.	Beziehungsweise
ca.	Circa
<i>CBFB-MYH11</i>	<i>Core-Binding Factor subunit Beta</i> und Myosin-11 (Fusionsgen)
<i>CEBPA</i>	Cytosin-Cytosin-Adenosin-Adenosin-Thymin/ <i>Enhancer-Bindeprotein alpha</i> (<i>CCAAT/Enhancer-Binding Protein Alpha</i>) (Gen)
CD	<i>Cluster of Differentiation</i>
COMP	Ausschuss für Arzneimittel für seltene Leiden (<i>Committee for Orphan Medicinal Products</i>)
CR	Komplette Remission (<i>Complete Remission</i>)
CRi	Komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Regeneration (<i>Incomplete CR</i>)
CR _{MRD} -	CR ohne MRD
CTCAE	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
DDD	<i>Defined Daily Dose</i>

Abkürzung	Bedeutung
<i>DEK-NUP214</i>	<i>DEK-Onkogen und Nucleoporin 214 (Fusionsgen)</i>
del()	Deletion
Destatis	Statistisches Bundesamt
DFL	Durchstechflasche
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
d. h.	Das heißt
DNR	Daunorubicin
DRG	<i>Diagnosis-Related Groups</i>
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
ECOG PS	<i>Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status</i>
EG	Europäische Gemeinschaft
ELN	<i>European LeukemiaNet</i>
EMA	Europäischen Arzneimittelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
EU	Europäische Union
EV11	<i>Ecotropic Virus Integration site 1 (Gen)</i>
FAB	<i>French-American-British</i>
FLT3	<i>Fms-Like Tyrosine kinase 3 (Gen)</i>
g	Gramm
<i>GATA2</i>	Guanin-Adenin-Thymin-Adenin Bindeprotein 2 (Gen)
ggf.	Gegebenenfalls
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GO	Gemtuzumab Ozogamicin
Halbs.	Halbsatz
HLA	Humanes Leukozytenantigen
ICD-10	<i>International Classification of Diseases Version 10</i>
inkl.	Inklusive
inv()	Inversion
IFA	Informationsstelle für Arzneyspezialitäten
ITD	Interne Tandemduplikation
IU	International Unit
KI	Konfidenzintervall

Abkürzung	Bedeutung
KM	Knochenmark
KOF	Körperoberfläche
l	Liter
LDH	Laktatdehydrogenase
m ²	Quadratmeter
Max	Maximum
MDS	Myelodysplastisches Syndrom
<i>MDS1</i>	Myelodysplastisches Syndrom 1 (Gen)
<i>MECOM</i>	<i>MDS1 and EVI1 Complex locus</i> (Gen)
MFC	Multiparametrische Durchflusszytometrie (<i>Multiparameter Flow Cytometry</i>)
mg	Milligramm
Min	Minimum
min	Minute
mind.	Mindestens
MLFS	Morphologischer leukämiefreier Status
<i>MLL</i>	<i>Mixed Lineage Leukemia</i> (Gen)
<i>MLLT3-MLL</i>	<i>Myeloid/Lymphoid or Mixed-Lineage Leukemia Translocated to Chromosome 3 Protein</i> und <i>Mixed Lineage Leukemia</i> (Fusionsgen)
mm ³	Kubikmillimeter
MRD	Minimale Resterkrankung (<i>Minimal Residual Disease</i>)
MwSt.	Mehrwertsteuer
NOS	Nicht weiter spezifiziert (<i>Not Otherwise Specified</i>)
<i>NPM1</i>	Nucleophosmin (Gen)
Nr.	Nummer
NUB	Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden
<i>NUP214</i>	Nucleoporin 214 (Gen)
OD	<i>Orphan Drug</i>
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
p	Genlokus im kurzen Chromosomenarm
<i>PML-RARA</i>	Promyelozytische Leukämie und Retinsäurerezeptor Alpha (<i>Retinoic Acid Receptor Alpha</i>) (Fusionsgen)
PR	Partielle Remission

Abkürzung	Bedeutung
PSUR	<i>Periodic Safety Update Reports</i>
q	Genlokus im langen Chromosomenarm
<i>RBM15-MKL1</i>	Ribonukleinsäure-Bindemotiv-Protein 15 und Megakaryoblastische Leukämie 1 (Fusionsgen)
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	Risikomanagement-Plan (<i>Risk Management Plan</i>)
RT-qPCR	Quantitative <i>Real Time-Polymerase Chain Reaction</i>
<i>RUNX1</i>	<i>Runt-related Transcription Factor 1</i> (Gen)
SGB	Sozialgesetzbuch
SOS	Sinusoidales Obstruktionssyndrom
SZT	Stammzelltransplantation
t()	Translokation
TLS	Tumorlyse-Syndrom
<i>TP53</i>	<i>Tumor Protein p53</i> (Gen)
u. a.	Unter anderem
ULN	Oberer Grenzwert (<i>Upper Limit of Normal</i>)
VerfO	Verfahrensordnung
vgl.	Vergleiche
VOD	Venookklusive Lebererkrankung (<i>Veno-Occlusive Disease</i>)
vs.	Versus
WBC	Leukozytenanzahl (<i>White Blood Cell Count</i>)
WBK	Weißer Blutkörperchen
WHO	Weltgesundheitsorganisation (<i>World Health Organization</i>)
yrs	Jahre (<i>Years</i>)
z. B.	Zum Beispiel
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten
ZNS	Zentrales Nervensystem
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.
5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss auch geeignet sein für Bewertungen von Arzneimitteln auf Veranlassung des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 35a Absatz 6 SGB V, die vor dem 1. Januar 2011 in den Verkehr gebracht worden sind.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Gemtuzumab Ozogamicin (MYLOTARG®) ist ein gegen CD33-gerichtetes Antikörper-Wirkstoff-Konjugat indiziert als Kombinationstherapie mit Daunorubicin und Cytarabin zur Behandlung von Patienten ab 15 Jahren mit nicht vorbehandelter, neu diagnostizierter CD33-positiver akuter myeloischer Leukämie (AML), ausgenommen akuter Promyelozytenleukämie (APL).

Bei Gemtuzumab Ozogamicin handelt es sich, entsprechend der Verordnung [Europäische Gemeinschaft (EG)] Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16.12.1999, um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (*Orphan Drug*, OD) (2).

Gemäß § 35a SGB V Absatz (Abs.) 1 Satz 10 Halbsatz (Halbs.) 1 Sozialgesetzbuches (SGB) V gilt der medizinische Zusatznutzen eines Arzneimittels zur Behandlung eines seltenen Leidens durch die Zulassung als belegt, sodass Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) nicht vorgelegt werden müssen (§ 35a SGB V Abs. 1 Satz 10 Halbs. 2 SGB V). Die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens dieser Arzneimittel basiert ausschließlich auf deren Zulassungsstudien (3).

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an, und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Sofern ein Beratungsprotokoll erstellt wurde, benennen Sie dieses als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Gemtuzumab Ozogamicin ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens entsprechend Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16.12.1999 (2).

Gemäß § 35a SGB V Abs. 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung am 19.04.2018 als belegt, sodass Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zVT nicht vorgelegt werden müssen (§ 35a SGB V Abs. 1 Satz 10 Halbs. 2 SGB V) (3). Daher wurde im Rahmen der Nutzenbewertung von Gemtuzumab Ozogamicin keine zVT bestimmt.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 5. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Gemtuzumab Ozogamicin ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens entsprechend Verordnung Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16.12.1999 (EU/3/00/005) (2).

Gemäß § 35a SGB V Abs. 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung am 19.04.2018 als belegt, sodass Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zVT nicht vorgelegt werden müssen (§ 35a SGB V Abs. 1 Satz 10 Halbs. 2 SGB V) (3). Daher wurde im Rahmen der Nutzenbewertung von Gemtuzumab Ozogamicin keine zVT bestimmt.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Angaben zum zugelassenen Indikationsgebiet von Gemtuzumab Ozogamicin wurden der Fachinformation des Arzneimittels entnommen (4).

Gemtuzumab Ozogamicin wurde vom Ausschuss für Arzneimittel für seltene Leiden (*Committee for Orphan Medicinal Products, COMP*) der Europäischen Arzneimittelagentur (*European Medicines Agency, EMA*) am 18.10.2000 als OD ausgewiesen (2). Der europäische Zulassungsprozess ist auf der Homepage der EMA dokumentiert (*Orphan Designation* EU/3/00/005 sowie *Market Authorisation Number* EU/1/18/1277/001). Die *Orphan Designation* wurde am 27.02.2018 vom COMP bestätigt (1).

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. 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.
2. European Medicines Agency (EMA). Public summary of opinion on orphan designation: Gemtuzumab ozogamicin for the treatment of acute myeloid leukaemia. 2004.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses Stand: 7. August 2017. 2017.
4. Pfizer Europe MA EEIG (Pfizer). Fachinformation Mylotarg® 5 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Juli 2018.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt. Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Hintergrund der Erkrankung

Die AML [*International Classification of Diseases* Version 10 (ICD-10) Code: C92.0] ist eine seltene, heterogene Neoplasie des blutbildenden Systems, die durch einen fulminanten und prognostisch sehr ungünstigen Krankheitsverlauf gekennzeichnet ist (18). Charakteristisch für diese seltene Erkrankung ist die Infiltration des Knochenmarks sowie des Blutes und anderer Gewebe durch undifferenzierte, sich klonal vermehrende myeloische hämatopoetische Zellen (23, 53). Durch die Akkumulation dieser entarteten Zellen, sogenannter Myeloblasten, ist die Bildung der Blutzellen (Hämatopoese) stark eingeschränkt (5). Aufgrund der hohen Proliferationsraten entwickelt sich die AML rasant, sodass diese Erkrankung unbehandelt in der Regel innerhalb von Wochen bis wenigen Monaten zum Tod der betroffenen Patienten führt und daher mit einer hohen Mortalität assoziiert ist (17, 18).

Weniger als 3 % der Krebspatienten leiden unter akuten Leukämien, die AML ist dabei mit einem Anteil von etwa 80 % bis 90 % die häufigste Form aller akuten Leukämien (17, 18). Insgesamt sind in den westlichen Ländern, insbesondere in Deutschland, rund 21 % aller Leukämiepatienten betroffen (18, 64). Die Gesamtinzidenz der AML beträgt in Deutschland etwa 3,5 bis 3,7 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner und Jahr und ist demnach eine seltene Erkrankung (19, 46). Dabei steigt die Anzahl der Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner pro Jahr mit dem Alter stark an, sodass die altersspezifischen Inzidenzen bei über 100 Neuerkrankungen von Patienten im Altersbereich von über 70 Jahren liegen können (siehe auch Abbildung 3-8 in Abschnitt 3.2.3) (19). Das mediane Alter zum Zeitpunkt der Diagnosestellung liegt bei etwa 65 bis 70 Jahren (26, 27, 46). Generell erkranken Männer bis zu 1,6-mal häufiger an einer AML als Frauen (18, 46).

Zu den Risikofaktoren, welche die Entstehung der Krankheit begünstigen, zählt die Exposition gegenüber radioaktiver Strahlung, Benzolen, Tabak, Mineralölprodukten sowie Herbiziden und Pestiziden (18, 19, 27). Weitere Risikofaktoren für die Entstehung einer AML umfassen vorausgegangene Behandlungen mit Arzneimitteln wie Chloramphenicol und Phenylbutazon, aber auch Behandlungen mit Zytostatika wie Alkylanzien und Topoisomerase-II-Hemmern (18, 19). Zudem weisen Patienten, die an genetischen Erkrankungen wie z. B. dem Down-Syndrom (Trisomie 21) leiden, ein höheres Risiko auf, an einer AML zu erkranken (5). Ein weiterer Risikofaktor, welcher die Entstehung einer AML begünstigt, ist das Rauchen (19).

Pathogenese und Symptomatik

Leukämien entstehen durch somatische Mutationen des Erbgutes hämatopoetischer Vorläuferzellen im Knochenmark. Diese genetischen Veränderungen sind für gewöhnlich nicht erblich bedingt, sondern treten meist im Laufe des Lebens spontan auf (34, 75). Bei einer Leukämie führen diese genetischen Veränderungen hämatopoetischer Vorläuferzellen zu einer Differenzierungsstörung, einer gesteigerten Selbsterneuerung und einer blockierten Apoptose (27).

Die entarteten Zellen befinden sich in einem Differenzierungsarrest und vermehren sich im Anschluss als unreife Zellen unkontrolliert (70). Dadurch akkumulieren diese unausgereiften Zellen, die auch als Blasten bezeichnet werden, im Knochenmark und verdrängen die gesunden hämatopoetischen Zellen. Damit ist die normale Hämatopoese massiv eingeschränkt (Abbildung 3-1) (49).

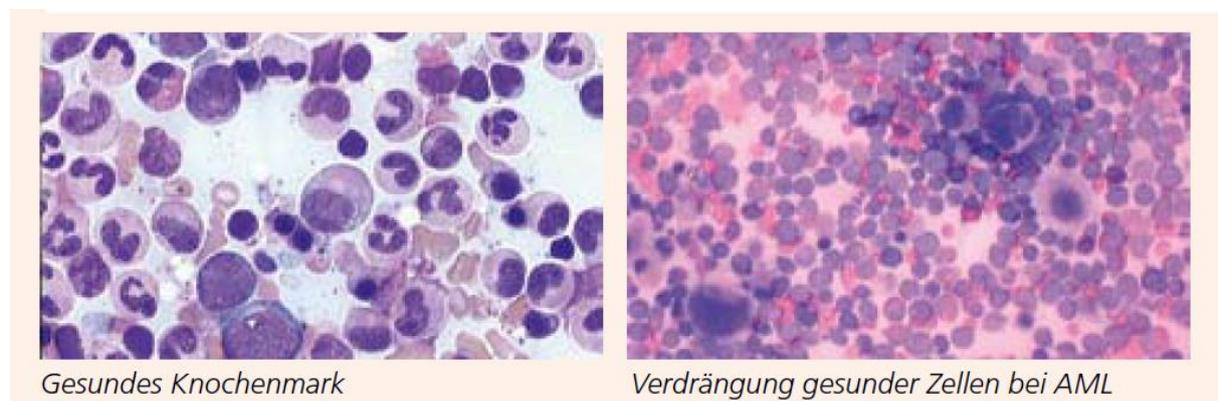


Abbildung 3-1: Akkumulation myeloischer Blasten und Verdrängung gesunder Zellen im Knochenmark bei gesunden Menschen (links) im Vergleich zu AML-Patienten (rechts).

Quelle: (5)

AML: Akute myeloische Leukämie

Im Vergleich zur akuten lymphatischen Leukämie (ALL), bei der lymphatische Vorläuferzellen entarten, ist bei der AML die Myelopoese, also die Bildung der Blutzellen aus myeloischen Vorläuferzellen, gestört. Bei der normalen Hämatopoese entwickeln sich aus myeloischen Vorläuferzellen Thrombozyten, Erythrozyten, Granulozyten und Monozyten (Makrophagen). Bei der AML ist durch die Entartung myeloischer Vorläuferzellen die Bildung dieser Zellen durch die Akkumulation der Myeloblasten im Knochenmark deutlich eingeschränkt (Abbildung 3-1) (27). Leukämiezellen verteilen sich in der Regel durch die Blutzirkulation im ganzen Körper, können aber auch Organe und periphere Gewebe infiltrieren und als solide Zellverbände wachsen.

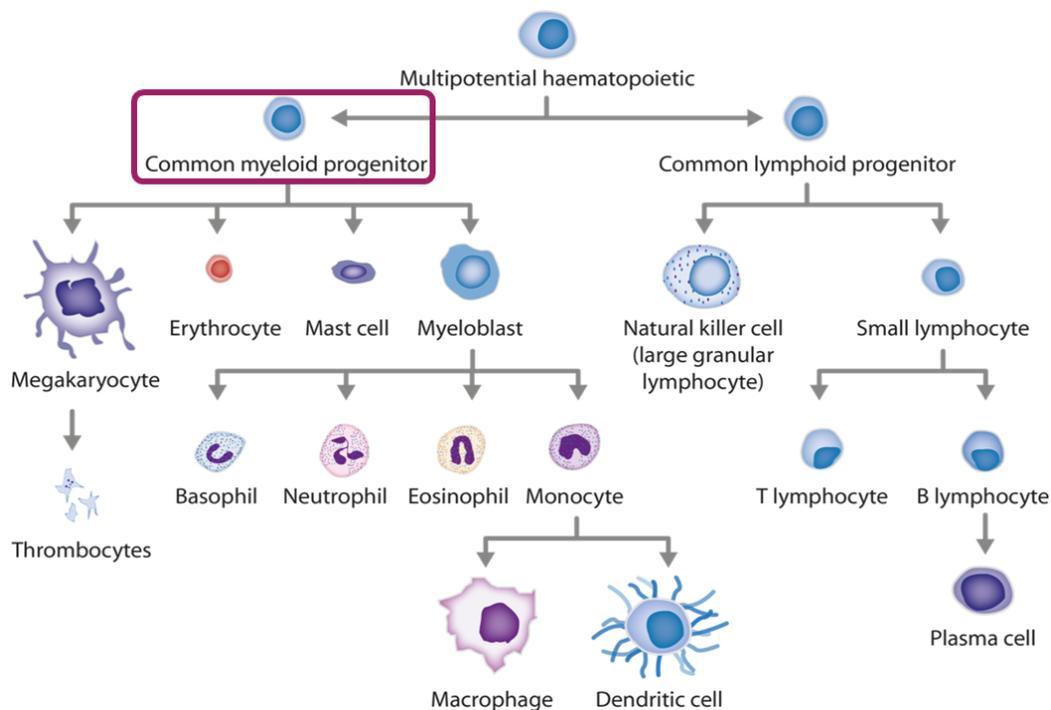


Abbildung 3-2: AML ist das Ergebnis einer uneingeschränkten Proliferation von myeloischen Vorläuferzellen.

Quelle: modifiziert nach (24, 39)

Aufgrund der zunehmenden hämatopoetischen Insuffizienz als Folge der Knochenmarksinfiltration treten Symptome auf, die ausgehend vom Fortschreiten der Erkrankung patientenindividuell variieren und in unterschiedlicher Ausprägung auftreten können (siehe Tabelle 3-1) (5). Dies wird u. a. dadurch deutlich, dass die Symptome bei einigen Patienten zu Beginn der Erkrankung selten auftreten und unspezifisch erscheinen können, sodass die Leukämie gelegentlich zufällig bei einer Blutuntersuchung entdeckt wird (5, 19).

Charakteristische Symptome der AML-Erkrankung sind Müdigkeit und Erschöpfung, Leistungsminderung, Blässe, Schwindel, Fieber, erhöhte Infektneigung, sowie Neigung zu inneren und äußeren Blutungen. Diese Symptome der AML sind auf die hervorgerufene Anämie sowie auf die Neutropenie und die Thrombozytopenie zurückzuführen (Abbildung 3-2) (19). Des Weiteren kann die Erkrankung zu einer Leukozytose führen, welche in extremer Ausprägung eine Leukostase mit Hypoxie, pulmonalen Verschattungen, retinalen Einblutungen und neurologischen Beeinträchtigungen herbeiführen kann (19). Als Folge eines Befalls weiterer Organe mit Myeloblasten resultieren häufig Organvergrößerungen und/oder Schmerzen (5, 19).

Tabelle 3-1: Allgemein auftretende Symptome der AML

Klinische Symptome	Ursache
Müdigkeit und Erschöpfung Blasse Haut und Schleimhäute Tachykardie Schwindel Dyspnoe Leistungsminderung	Anämie
Fieber Infektanfälligkeit	Neutropenie (Granulozytopenie)
Blutungs- und Hämatomneigung Petechien	Thrombozytopenie
Bauchschmerzen und Appetitlosigkeit Erbrechen Hypoxie Kopfschmerzen Lethargie Gingivahyperplasie Knochen- und Gelenkschmerzen Nervenausfälle und Lähmungen	Infiltration der leukämischen Zellen in die Organe, Gewebe und das ZNS Leukozytose
Quelle: (5, 19) AML: Akute myeloische Leukämie; ZNS: Zentrales Nervensystem	

Unterscheidung der neu diagnostizierten (primären) AML von der sekundären AML

Tritt eine AML ohne eine erkennbare vorherige Krebserkrankung oder ohne eine knochenmarksassoziierte Vorerkrankung [bspw. vorheriges myelodysplastisches Syndrom (MDS)] auf, ist definitionsgemäß von einer primären AML oder auch von einer neu diagnostizierten AML die Rede (5, 16, 46). Hat sich die Erkrankung jedoch auf Basis einer präexistierenden hämatopoetischen Erkrankung (wie z. B. MDS) und/oder nach einer Zytostatika-Vorbehandlung entwickelt, wird definitionsgemäß von einer sekundären AML gesprochen, da sie krankheits- bzw. therapieassoziiert aufgetreten ist (16). Beide Formen der AML-Erkrankung sind mit einem negativen Krankheitsverlauf und mit hohen Mortalitätsraten assoziiert (41, 49).

Klassifikation

Die AML ist eine sehr heterogene Erkrankung, die anhand genetischer, immunologischer und morphologischer Merkmale der Zellen näher klassifiziert werden kann. Generell existieren zwei Haupteinteilungen, nach denen die AML auf Grundlage bestimmter Merkmale detaillierter unterteilt wird.

Die *French-American-British* (FAB)-Klassifikation unterteilt die AML anhand morphologischer Charakteristika in acht Untergruppen (Tabelle 3-2).

Tabelle 3-2: Einteilung und Definition der AML nach FAB-Klassifikation

AML Subtyp	Morphologie
M0	AML ohne Ausreifung
M1	AML mit minimaler Ausreifung
M2	AML mit Ausreifung
M3	APL
M4	Akute myelomonozytäre Leukämie
M5a	Akute Monoblastenleukämie ohne Ausreifung
M5b	Akute Monoblastenleukämie mit Ausreifung
M6	Akute Erythroleukämie
M7	Akute Megakaryoblastenleukämie
Quelle: (4)	
AML: Akute myeloische Leukämie; APL: Akute Promyelozytenleukämie; FAB: <i>French-American-British</i>	

Gegenwärtig erfolgt die Einteilung der AML hauptsächlich anhand der Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation (*World Health Organization*, WHO), welche neben den morphologischen auch zytogenetische und molekulargenetische Merkmale der leukämischen Zellen berücksichtigt (71). Dabei sind insgesamt neun balancierte zytogenetische Veränderungen als eigene Entitäten aufgeführt, unter denen sich die AML mit Translokationen und Inversionen [t(8;21), inv(16)/t(16/16), t(9;11), inv(3)/t(3;3), t(6;9), t(1;22)], die AML mit Mutation im Nucleophosmin (*NPM1*), AML mit biallelischen Mutationen des Transkriptionsfaktors CCAAT/Enhancer-Bindeprotein alpha (*CCAAT/Enhancer-Binding Protein Alpha*, *CEBPA*) sowie die akute APL mit dem Fusionsgen *PML-RARA* befinden. Weiterhin wurden zwei molekulargenetische, bislang vorläufige Entitäten [AML mit dem Fusionsgen *BCR-ABL1* und AML mit Mutation des Transkriptionsfaktors *Runt-related Transcription Factor 1* (*RUNX1*)] in die Klassifikation mit aufgenommen (3, 19).

Tabelle 3-3: WHO-Klassifizierung der AML und abgeleiteter Neoplasien von Vorläuferzellen

WHO-Klassifizierung
AML^a mit wiederkehrenden genetischen Veränderungen
AML mit t(8;21)(q22;q22.1); <i>RUNX1-RUNX1T1</i>
AML mit inv(16)(p13.1q22) oder t(16;16)(p13.1;q22); <i>CBFB-MYH11</i>
APL mit <i>PML-RARA</i>
AML mit t(9;11)(p21.3;q23.3); <i>MLLT3-MLL^b</i>
AML mit t(6;9)(p23;q34.1); <i>DEK-NUP214</i>
AML mit inv(3)(q21.3q26.2) oder t(3;3)(q21.3;q26.2); <i>GATA2, MECOM</i>
AML (megakaryoblastisch) mit t(1;22)(p13.3;q13.3); <i>RBM15-MKLI</i>
AML mit <i>NPM1</i> -Mutation
AML mit biallelen <i>CEBPA</i> -Mutationen
AML mit <i>BCR-ABL1^c</i>
AML mit <i>RUNX1</i> -Mutation ^c
AML mit Myelodysplasie-assoziierten Veränderungen
definiert durch Zytogenetik ^c
definiert durch Vorphase des myelodysplastischen Syndroms
definiert durch Morphologie
Therapie-assoziierte myeloische Neoplasien
AML, nicht anderweitig klassifiziert
AML mit minimaler Differenzierung
AML ohne Ausreifung
AML mit Ausreifung
Akute myelomonozytäre Leukämie
Akute monoblastische/monozytäre Leukämie
Akute erythroide Leukämie
Akute megakaryoblastische Leukämie
Akute basophile Leukämie
Akute Panmyelose mit Myelofibrose
Myelosarkom
Myeloide Proliferationen in Zusammenhang mit dem Down-Syndrom
Transiente abnormale Myelopoese
Myeloide Leukämie assoziiert mit dem Down-Syndrom
Quelle: modifiziert nach (3) a: Gemäß der WHO ist ein Kriterium für die Diagnose der AML, dass ≥ 20 % Myeloblasten im Knochenmark oder peripheren Blut detektierbar sind (Ausnahmen: AML mit wieder auftretenden genetischen Veränderungen (t(15;17), t(8;21), inv(16) oder t(16;16)) und einige Fälle der Erythrozytenleukämie (71)). b: In der WHO-Klassifikation wird anstelle von <i>MLL</i> die aktualisierte Genbezeichnung <i>KMT2A</i> aufgeführt. Um eine konsistente Schreibweise mit den Studienunterlagen zu gewährleisten, wurde die alte Bezeichnung <i>MLL</i> an dieser Stelle und im weiteren Dossierverlauf beibehalten.

WHO-Klassifizierung

c: Bislang vorläufige Entität.

AML: Akute myeloische Leukämie; *BCR-ABL1*: B-Zell-Rezeptor und Tyrosinkinase ABL1 (Fusionsgen) (*B-Cell Receptor, Abelson murine Leukemia viral oncogene homolog 1*); *CBFB-MYH11*: *Core-Binding Factor subunit Beta* und Myosin-11 (Fusionsgen); *CEBPA*: Cytosin-Cytosin-Adenosin-Adenosin-Thymin/*Enhancer-Bindeprotein alpha (CCAAT/Enhancer-Binding Protein Alpha)* (Gen); *DEK-NUP214*: *DEK-Onkogen und Nucleoporin 214* (Fusionsgen); inv(): Inversion; *MECOM*: *MDS1 and EVII Complex locus* (Gen); *MLLT3-MLL*: *Myeloid/Lymphoid or Mixed-Lineage Leukemia Translocated to Chromosome 3 Protein* und *Mixed Lineage Leukemia* (Fusionsgen); *NPM1*: Nukleophosmin (Gen); p: Genlokus im kurzen Chromosomenarm; *PML-RARA*: Promyelozytische Leukämie und Retinsäurerezeptor Alpha (*Retinoic Acid Receptor Alpha*) (Fusionsgen); q: Genlokus im langen Chromosomenarm; *RBM15-MKL1*: Ribonukleinsäure-Bindemotiv-Protein 15 und Megakaryoblastische Leukämie 1 (Fusionsgen); *RUNX1*: *Runt-related Transcription Factor 1* (Gen); *RUNX1-RUNX1T1*: *RUNX1 und RUNX1 Translocation Partner 1* (Fusionsgen); t(): Translokation; WHO: Weltgesundheitsorganisation (*World Health Organization*)

Diagnostik

Die Diagnostik der Erkrankung erfolgt schematisch und aufeinander aufbauend (siehe Abbildung 3-3). Zunächst sollte bei der primären Diagnostik (z. B. beim Hausarzt) neben der Anamnese und der klinischen Untersuchung ebenfalls ein peripheres Blutbild erstellt werden. Weist dieses auf eine Erythro-, Leuko- oder Thrombozytopenie hin, wird zur weiteren Diagnostik ein Differenzialblutbild angefertigt (19, 33, 74). Es wird die Anzahl der Blutzellen bestimmt und überprüft, ob Blasten sowie andere undifferenzierte Zellen im Blut detektierbar sind. Ist dies der Fall, wird der Patient an ein hämatologisches/onkologisches Spezialzentrum überwiesen, wo dem Patienten routinemäßig eine Knochenmarksprobe zur weiteren Untersuchung und zur Bestätigung der vorläufigen Diagnose entnommen wird (16, 19, 22, 33). Gemäß den Kriterien der WHO sollten in der Regel für die Diagnose einer AML mehr als 20 % Blasten im peripheren Blut oder im Knochenmark detektierbar sein (3, 19, 22, 74). Zudem werden diese Proben auf ihren Immunphänotyp, ihre Zytogenetik und molekulargenetisch auf das Vorhandensein bestimmter Mutationen getestet, was der Klassifizierung der AML dient (19).

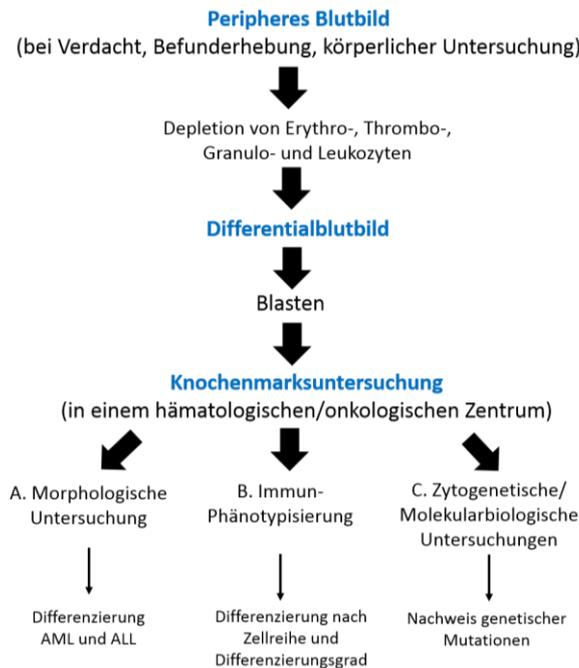


Abbildung 3-3: Untersuchungsschema zur Diagnosestellung einer AML.

Quelle: modifiziert nach (5)

AML: Akute myeloische Leukämie; ALL: Akute lymphatische Leukämie

Durch die Kombination aus morphologischen, immunphänotypischen und molekulargenetischen Kriterien lässt sich in der Regel die Diagnose AML und die Art der AML eindeutig ableiten (19). Sowohl zyto- als auch molekulargenetische Untersuchungen sind obligatorisch, da diese bei Patienten mit AML eine individuelle und, verglichen zu bisher verwendeten vorwiegend morphologischen Kriterien, deutlich objektivere und reproduzierbarere Risikoklassifikation ermöglicht, welche dann die Entscheidungen zur Therapiefindung maßgeblich beeinflusst (19).

Weitere Schritte, die ergänzend zur Primärdiagnostik durchgeführt werden sollten, sind die Bewertung des Allgemeinzustandes, die Evaluierung von Komorbiditäten, eine Gerinnungs- und Urinanalyse, gegebenenfalls (ggf.) ein Schwangerschaftstest und/oder fertilitätserhaltende Maßnahmen, eine Typisierung der humanen Leukozytenantigen (HLA)-Komplexe sowie die Untersuchung des Zytomegalievirus-Status bei für die allogene Stammzelltransplantation (SZT) geeigneten Patienten. Weiterhin werden hepatologische und serologische Untersuchungen, eine Röntgen-Thorax-Untersuchung und ein Lungenfunktionstest sowie die Durchführung eines Elektrokardiogramms und einer Herzechokardiographie empfohlen (19).

Zudem erfolgt die Suche nach einem HLA-kompatiblen Spender, falls eine hämatopoetische SZT im Rahmen der Therapie für den AML-Patienten in Frage kommt (19, 74).

Prognose und prognostische Faktoren der neu diagnostizierten AML

Prognostische Faktoren sind Merkmale, über die sich Aussagen zu dem Verlauf der Krankheit ableiten lassen können. Im Falle der AML können die prognostischen Faktoren in zwei Gruppen unterteilt werden, in patientenspezifische und krankheitsspezifische (AML-spezifische) prognostische Faktoren (22, 51, 58).

Patientenspezifische prognostische Faktoren

Ein erhöhtes Alter ist mit einem geringeren Gesamtüberleben der Patienten mit neu diagnostizierter AML assoziiert (siehe Abbildung 3-4) (9, 37, 43) und ist daher ein negativer prognostischer Faktor für den Verlauf der AML (7, 37, 43, 51). Das Alter allein ist jedoch nur einer von vielen Faktoren und nicht der wichtigste prognostische Faktor. Das Alter sollte nicht für sich als bestimmender Faktor die Therapieentscheidung leiten (22). Denn unabhängig vom Alter beeinflussen weitere Faktoren die negative Prognose der neu diagnostizierten AML, wie das vermehrte Auftreten von Komorbiditäten, Kontraindikationen gegen intensive Chemotherapien sowie eine schlechte physische Verfassung (43, 51). Außerdem sind bestimmte zytogenetische und molekulargenetische Veränderungen Marker für einen potentiell negativen Krankheitsverlauf (2, 22, 51).

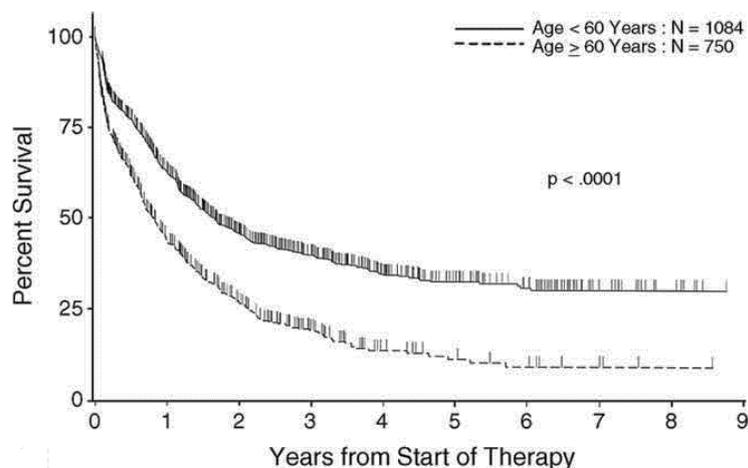


Abbildung 3-4: Gesamtüberleben von Patienten mit neu diagnostizierter AML.

Quelle: (9)

AML: Akute myeloische Leukämie

Umso entscheidender ist somit, dass die individuelle physische Verfassung maßgeblich den Krankheitsverlauf der AML-Patienten beeinflusst (45, 51). Ein allgemeiner Gesundheitsstatus von ≥ 2 , gemessen anhand des *Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status* (ECOG PS), impliziert unabhängig vom Alter einen ungünstigeren Verlauf der Erkrankung und ist in Kombination mit einem erhöhten Alter stark prädiktiv für eine höhere Mortalitätsrate von älteren AML-Patienten nach intensiver Induktionstherapie (Abbildung 3-5) (2, 22, 43).

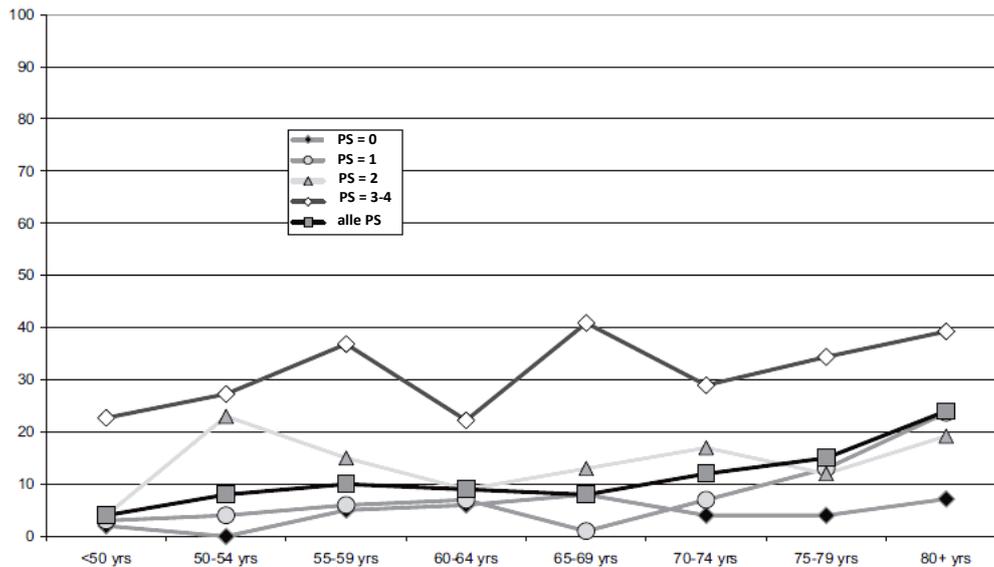


Abbildung 3-5: Frühe Mortalitätsraten in Prozent nach intensiver Chemotherapie in Assoziation zum Gesundheitsstatus und zum Alter der AML-Patienten.

Quelle: (43)

AML: Akute myeloische Leukämie; PS: Performance Status gemäß Eastern Cooperative Oncology Group; yrs: Jahre

Krankheitsspezifische Faktoren

Wie eingangs beschrieben handelt es sich bei der AML um eine heterogene Erkrankung, bei der das Vorhandensein von verschiedenen, krankheitsspezifischen Faktoren den Verlauf der Erkrankung ungünstig beeinflussen kann. Zu diesen gehören in besonderem Maße das Vorhandensein von zytogenetischen und/oder molekulargenetischen Veränderungen, aber auch eine hohe Anzahl an Leukozyten sowie eine erhöhte Konzentration der Laktatdehydrogenase (LDH) im Serum zum Zeitpunkt der Diagnosestellung (7, 32, 47).

Zytogenetische und molekulargenetische Untersuchungen werden routinemäßig bei AML-Patienten durchgeführt, da sie neben der Prognose der Erkrankung auch der Krankheitsklassifizierung dienen (19, 22, 38, 74).

Bei AML-Patienten treten häufig zytogenetische, das heißt (d. h.) strukturelle und numerische, chromosomale Veränderungen auf, die zur Über- und Unterexpression von Proteinen führen und die Ausprägung der AML stark beeinflussen (19). Bei der neu diagnostizierten AML sind darüber hinaus viele krankheitsmodifizierende molekulargenetische Veränderungen bekannt, wie *Fms-Like Tyrosine kinase 3 (FLT3)*-, *NPM1*- und *CEBPA*-Mutationen sowie Mutationen des Gens *Mixed Lineage Leukemia (MLL)* (19).

Die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) empfiehlt in ihrer aktuellen Leitlinie die Einteilung der AML-Patienten anhand der vorhandenen zyto- und molekulargenetischen Veränderungen in die Risikogruppen *günstig*, *intermediär* und *ungünstig* und richtet sich dabei nach der Risikoklassifizierung der Kriterien des *European LeukemiaNet (ELN)* (Tabelle 3-4) (19, 22).

Tabelle 3-4: Übersicht des prognostischen Status der AML basierend auf zytogenetischen und molekulargenetischen Veränderungen

Prognose	Veränderungen
Günstig	t(8;21) (q22;q22); <i>RUNX1-RUNX1T1</i> inv(16) (p13.1q22) oder t(16;16) (p13.1; q22); <i>CBFB-MYH11</i> Mutiertes <i>NPM1</i> ohne <i>FLT3-ITD</i> (normaler Karyotyp) oder mit <i>FLT3-ITD</i> ^{niedrig a} Biallelisch mutiertes <i>CEBPA</i> (normaler Karyotyp)
Intermediär	Mutiertes <i>NPM1</i> mit <i>FLT3-ITD</i> ^{hoch b} Wildtyp- <i>NPM1</i> ohne <i>FLT3-ITD</i> (normaler Karyotyp) oder mit <i>FLT3-ITD</i> ^{niedrig a} (mit oder ohne ungünstige genetische Aberrationen) t(9;11) (q22;q22); <i>MLLT3-MLL</i> ^{c,d} Zytogenetische Aberrationen, die nicht als günstig oder ungünstig eingestuft werden
Ungünstig	t(6;9) (p23; q34); <i>DEK-NUP214</i> t(v;11) (v;q23); <i>MLL</i> -Genumlagerung t(9;22) (q34.1; q11.2); <i>BCR-ABL1</i> inv(3) (q21q26.2) oder t(3;3) (q21;q26.2); <i>GATA2, MECOM (EVII)</i> -5 oder del(5q); -7; -17/abn(17p) Komplexer Karyotyp (≥ 3 Aberrationen ^e) Monosomaler Karyotyp (eine Monosomie, assoziiert mit mindestens einer weiteren Monosomie oder einer anderen strukturellen, chromosomalen Aberration (außer <i>CBF-AML</i>)) Wildtyp- <i>NPM1</i> mit <i>FLT3-ITD</i> ^{hoch b} Mutiertes <i>RUNX1</i> ^f Mutiertes <i>ASXL1</i> ^f Mutiertes <i>TP53</i>
<p>Quelle: (19, 22)</p> <p>a: <i>FLT3-ITD</i>^{niedrig} = Mutant-Wildtyp-Allel-Quotient < 0,5. b: <i>FLT3-ITD</i>^{hoch} = Mutant-Wildtyp-Allel-Quotient ≥ 0,5. c: In Anwesenheit seltener als ungünstig eingestufte Aberrationen „sticht“ die t(9;11), d. h. sie gibt den Ausschlag für eine Einstufung in die intermediäre Risikogruppe. d: In der WHO-Klassifikation wird anstelle von <i>MLL</i> die aktualisierte Genbezeichnung <i>KMT2A</i> aufgeführt. Um eine konsistente Schreibweise mit den Studienunterlagen zu gewährleisten, wurde die alte Bezeichnung <i>MLL</i> an dieser Stelle und im weiteren Dossierverlauf beibehalten. e: Nur zutreffend, wenn nicht gleichzeitig eine der WHO-definierten AML-typischen Aberrationen vorliegt [d. h. t(8;21), inv(16) oder t(16;16), t(9;11), t(v;11)(v;q23.3), t(6;9), inv(3) oder t(3;3); AML mit BCR-ABL1]. f: Nur als ungünstig einzustufen, wenn keine als günstig eingestufte Aberrationen vorliegen, d. h. in Anwesenheit günstiger Veränderungen geben diese den Ausschlag für eine Einstufung in die günstige Risikogruppe.</p> <p>Abn(): Abnormal; AML: Akute myeloische Leukämie; <i>ASXL1</i>: <i>Additional Sex combs Like 1</i> (Gen); <i>BCR-ABL1</i>: B-Zell-Rezeptor und Tyrosinkinase ABL1 (<i>B-Cell Receptor, Abelson murine Leukemia viral oncogene homolog 1</i>) (Fusionsgen); <i>CBF</i>: <i>Core-Binding Factor</i> (Gen); <i>Core-Binding Factor subunit Beta</i> und Myosin-11 (Fusionsgen); <i>CEBPA</i>: Cytosin-Cytosin-Adenosin-Adenosin-Thymin/<i>Enhancer-Bindeprotein alpha (CCAAT/Enhancer-Binding Protein Alpha)</i> (Gen); del(): Deletion; <i>DEK-NUP214</i>: <i>DEK</i>-Onkogen und <i>Nucleoporin 214</i> (Fusionsgen); <i>FLT3</i>: <i>Fms-Like Tyrosine kinase 3</i> (Gen); <i>GATA2</i>: GATA Bindeprotein 2 (Gen); inv(): Inversion; ITD: Interne Tandemduplikation; <i>MECOM</i>: <i>MDS1 and EVII Complex Locus</i> (Gen); <i>MLL</i>: <i>Mixed Lineage Leukemia</i> (Gen); <i>MLLT3-MLL</i>: <i>Myeloid/Lymphoid or Mixed-Lineage Leukemia Translocated to Chromosome 3 Protein</i> und <i>Mixed Lineage Leukemia</i> (Fusionsgen); <i>NPM1</i>: Nucleophosmin (Gen); p: Genlokus im kurzen Chromosomenarm; q: Genlokus im langen Chromosomenarm; <i>RUNX1</i>: <i>Runt-related Transcription Factor 1</i> (Gen); <i>RUNX1-RUNX1T1</i>: <i>RUNX1</i> und <i>RUNX1 Translocation Partner 1</i> (Fusionsgen); t(): Translokation; <i>TP53</i>: <i>Tumor protein p53</i> (Gen); WHO: Weltgesundheitsorganisation (<i>World Health Organization</i>)</p>	

Die Prognose der AML-Erkrankung ist von der Risikoklassifizierung abhängig, wodurch das Gesamtüberleben der Patienten zwischen den Risikogruppen deutliche Unterschiede aufweist (7, 14, 29) (Abbildung 3-6).

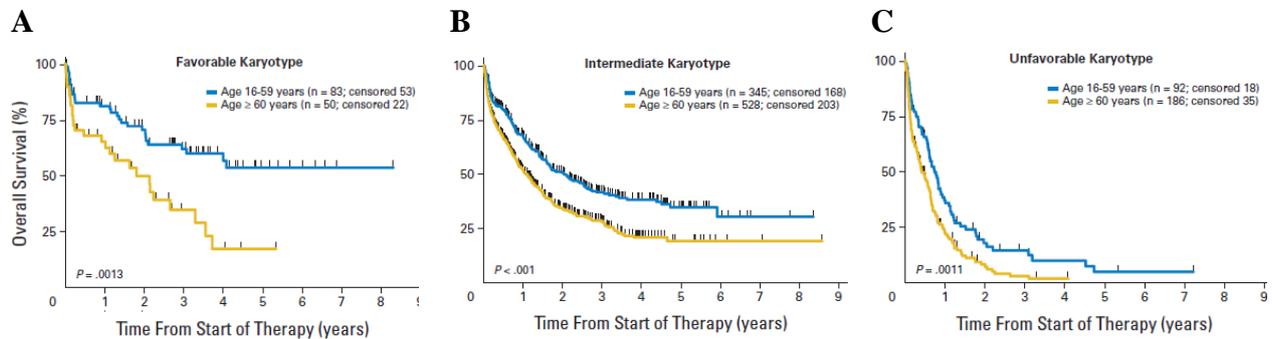


Abbildung 3-6: Gesamtüberleben von jüngeren (16 - < 60 Jahre; blau) und älteren (≥ 60 Jahre; gelb) AML-Patienten in Abhängigkeit eines günstigen (A), intermediären (B) und ungünstigen (C) Karyotyps.

Quelle: modifiziert nach (7)

AML: Akute myeloische Leukämie

Therapie der neu diagnostizierten AML

Unabhängig von prognostischen Faktoren wird bei Auftreten einer AML empfohlen, die intensive Therapie der Erkrankung stationär an einem hämatologisch-onkologischen Zentrum mit spezialisiertem Klinikpersonal durchzuführen (19, 22). Es wird zudem aufgrund des meist fulminanten Krankheitsverlaufs dazu geraten, nach Diagnosesicherung schnellstmöglich mit der Therapie zu beginnen (19, 22). Prinzipiell gliedert sich die Standardtherapie der neu diagnostizierten AML in die Therapieabschnitte Induktionstherapie und Konsolidierungstherapie, wobei letztere auch als Postremissionstherapie bezeichnet wird (19, 22, 57). Bei der Induktionstherapie soll eine komplette Remission (*Complete Remission*, CR) erreicht werden, die durch eine Reduktion der Myeloblasten im Knochenmark auf unter 5 % charakterisiert ist (siehe Ansprechkriterien Tabelle 3-5). Nach Erreichen einer CR greift obligat der zweite Therapieabschnitt, die Konsolidierungstherapie, welche der Vertiefung [vorzugsweise zu einer CR ohne minimale Resterkkrankung (*Minimal Residual Disease*, MRD)] und dem langandauernden Erhalt der CR und letztlich der Heilung dienen soll (5, 19, 22, 57).

Als wichtiger Faktor, der die Therapieentscheidung bei der Behandlung der AML maßgeblich beeinflusst, gilt die generelle physiologische Allgemeinverfassung der AML-Patienten (6, 19, 22, 33, 35). Diese kann mit dem Alter korrelieren, weshalb die DGHO-Leitlinie eine Altersgrenze von etwa 65 Jahren für die Einteilung von „jüngeren“ (bis etwa 60 bis 65 Jahre) und „älteren“ AML-Patienten (ab etwa 65 Jahren) angibt (19, 22). Im klinischen Alltag wird jedoch in den letzten Jahren altersunabhängig anhand biologischer Parameter diskriminiert, ob ein Patient für eine intensive Chemotherapie geeignet ist (22, 35). Die Unterschiede bei der Behandlung der AML-Patienten zum Erreichen (Induktionstherapie) und zum Erhalt der Remission (Konsolidierungstherapie) werden im Folgenden im Sinne der in den Leitlinien angeführten Altersstratifizierung näher beschrieben (19). Die Eignung für eine intensiviertere Chemotherapie, sowie weitere prognostische Faktoren, insbesondere eine Risikoklassifizierung auf Basis von zyto- und molekulargenetischen Analysen, werden bei der individuellen Therapieentscheidung mitberücksichtigt (19).

Standardinduktions- und Konsolidierungstherapie bei Erwachsenen bis etwa 65 Jahre

Die Induktionstherapie bei AML-Patienten bis etwa 65 Jahre umfasst die Verabreichung eines Anthrazyklins und Cytarabin im 3+7-Kombinationsschema (6, 19, 22, 33, 57). Zu der dreitägigen Behandlung mit einem Anthrazyklin – wie z. B. Daunorubicin [60 - 90 mg/m² Körperoberfläche (KOF)] oder Idarubicin (10 - 12 mg/m² KOF) – oder mit dem Anthracendion Mitoxantron (10 - 12 mg/m² KOF), erfolgt parallel eine siebentägige Behandlung mit dem Antimetaboliten Cytarabin (100 - 200 mg/m² KOF, kontinuierlich) (6, 19, 22, 33, 57). Wird frühzeitig eine *FLT3*-Mutation diagnostiziert, kann die Induktionstherapie durch Midostaurin ergänzt werden (50 mg, zweimal täglich an Tag 8 bis 21) (19). Patienten können bis zu zwei Zyklen dieser Induktionstherapie erhalten (19, 22, 33).

Nach Erhalt dieser Chemotherapiekombination sprechen etwa 60 % bis 80 % der Patienten bis 65 Jahre an und erreichen eine komplette Remission (12, 22, 57). Zur Vertiefung der biologischen Remission und somit zur Vermeidung eines Rezidivs der Erkrankung erhalten diese Patienten im Anschluss an die Induktionstherapie eine Konsolidierungstherapie, welche durch den Einsatz höherer Medikamentendosierungen sowie anderer Medikamentenkombinationen die residuellen leukämischen Zellen eradizieren soll (5). Dabei wird meist intermediär bis hochdosiertes Cytarabin bzw. cytarabinhaltiges Therapieregime verabreicht (19, 22). Empfohlen ist dabei z. B. die Verabreichung von drei identischen Zyklen Cytarabin (0,5 - 3.000 mg/m² KOF) an jeweils drei Tagen (19, 22).

Entscheidungen für eine angepasste AML-Therapie werden dabei anhand der patientenindividuellen molekulargenetischen und zytogenetischen Risikoklassifikation gemäß ELN-Kriterien, bspw. anhand des patientenindividuellen *FLT3*-Mutationsstatus, getroffen (19). Wird zusätzlich zu einer *FLT3*-Mutation im Rahmen der Entscheidung für eine Konsolidierungstherapie eine günstige Prognose im Sinne der Risikoklassifizierung gestellt, wird die Beibehaltung von Midostaurin in der Chemo-Konsolidierungstherapie empfohlen. Davon ausgeschlossen sind jedoch Patienten, bei denen die *FLT3*-Mutation als interne Tandemduplikation (ITD) vorliegt und im Rahmen der Überprüfung des Ansprechens nach der Induktionstherapie (siehe unten) eine hohe minimale Resterkrankung vorliegt ($\geq 2\%$, basierend auf der Überwachung des mutierten *NPM1*). Für diese Patienten und ohnehin für alle Patienten, die im Rahmen der Überprüfung des Ansprechens nach der Induktionstherapie eine intermediäre oder ungünstige Risikoprognose aufweisen, wird von einer angepassten Chemotherapiekombination als Konsolidierungstherapie abgeraten (19). In diesen Fällen kann eine SZT als Konsolidierungstherapie das Rezidivrisiko verringern (6, 19).

Ansprechkriterien

Internationale Expertengremien haben Kriterien festgesetzt, die es ermöglichen, das Ansprechen der Patienten auf eine AML-Therapie sowohl in klinischen Studien als auch in der Praxis zu messen und demnach die Effektivität der Therapie zu beurteilen (16, 22). Das Ansprechen und somit der Therapieerfolg wird maßgeblich an der Reduktion der Myeloblasten bemessen. Nach dem Erhalt der konventionellen Induktionstherapie findet zwischen Tag 21 und Tag 28 des Therapiezyklus eine Überprüfung und Bewertung des Ansprechens statt (22). Sowohl das Ansprechen als auch die Verlaufskontrolle der Erkrankung nach Ansprechen werden dabei gemäß der in Tabelle 3-5 gelisteten Kriterien bewertet.

Tabelle 3-5: Übersicht der Ansprechkriterien gemäß der AML-Expertengruppe im *European LeukemiaNet* (ELN)

Kategorie	Definition
Remission	
Komplette Remission (<i>Complete Remission, CR</i>)	<ul style="list-style-type: none"> - < 5 % Blasten im KM - keine zirkulierenden Blasten oder Blasten mit Auerstäbchen - kein extramedullärer Befall - ANC $\geq 1 \times 10^9/l$ - Thrombozyten $\geq 100 \times 10^9/l$
CR mit unvollständiger Regeneration (<i>Incomplete CR, CRi</i>)	- wie CR, aber ohne Regeneration der Neutrophilen ($< 1 \times 10^9/l$) <u>oder</u> der Thrombozyten ($< 100 \times 10^9/l$)
Morphologischer leukämiefreier Status (MLFS)	<ul style="list-style-type: none"> - < 5 % Blasten im KM - keine Blasten mit Auerstäbchen - kein extramedullärer Befall - hämatologische Remission nicht erforderlich
Partielle Remission (PR)	<ul style="list-style-type: none"> - hämatologische Kriterien wie CR - 5 - 25 % Blasten im KM - Reduktion der Blasten im KM um mind. 50 % im Vergleich zum Ausgangswert
CR ohne minimale Resterkrankung (<i>Minimal Residual Disease</i>) (CR_{MRD^-})	- CR mit Abwesenheit/Negativität krankheitsspezifischer Marker als Nachweis des Fehlens einer minimalen Resterkrankung (MRD-Negativität) via RT-qPCR oder multiparametrischer Durchflusszytometrie (MFC)
Therapieversagen	
Primär refraktäre Erkrankung	<ul style="list-style-type: none"> - kein Erreichen von CR oder CRi nach 2 Zyklen einer intensiven Induktionstherapie - Ausgenommen sind Patienten mit Tod in Aplasie oder Tod durch nicht ermittelbare Ursachen
Tod in Aplasie	<ul style="list-style-type: none"> - Tod ab 7 Tage nach Ende des 1. Induktionskurses bei nachgewiesener Zytopenie - aplastisches oder hypoplastisches KM - kein Nachweis einer persistierenden Leukämie
Tod aufgrund nicht ermittelbarer Ursachen	<ul style="list-style-type: none"> - Tod unter Therapie oder weniger als 7 Tage nach deren Ende <u>oder</u> - Tod ab 7 Tage nach Ende des 1. Induktionskurses ohne Nachweis von Blasten im Blut - KM Untersuchung nicht verfügbar

Kategorie	Definition
Ansprechkriterien ausschließlich für klinische Studien	
Stabile Erkrankung	<ul style="list-style-type: none"> - kein Erreichen von CR_{MRD}, CR, CRi, PR, MLFS - Kriterien für PD nicht erfüllt
Krankheitsprogression ^a	<ul style="list-style-type: none"> - Hinweise auf erhöhten prozentualen Anteil von Blasten im KM und/oder erhöhte absolute Blastenzahl im Blut <ul style="list-style-type: none"> - > 50 % Erhöhung der Blasten im KM gegenüber Ausgangswert [Minimum von 15 %-Punkten notwendig bei Ausgangswert < 30 %; oder persistierender Blastenteil von > 70 % über mind. 3 Monate; ohne mind. einer 100 %-igen Verbesserung der ANC zum absoluten Level (> 50 × 10⁹/l und/oder Thrombozyten > 50 × 10⁹/l ohne Transfusion)] <u>oder</u> - > 50 % Erhöhung peripherer Blasten (WBC × % Blasten) zu > 25 × 10⁹/l (ohne Vorliegen eines Differenzierungssyndroms) <u>oder</u> - neue extramedulläre Erkrankung
Rezidiv	
Hämatologisches Rezidiv (nach CR _{MRD} , CR, CRi)	<ul style="list-style-type: none"> - Anstieg der Blasten im KM auf ≥ 5 % <u>oder</u> - Wiederauftreten von Blasten im peripheren Blut <u>oder</u> - Ausbildung einer extramedullären Erkrankung
Molekulares Rezidiv	<ul style="list-style-type: none"> - Wiederauftreten der MRD gemessen anhand der Anwesenheit krankheitsspezifischer Marker (erfasst via RT-qPCR oder MFC)
Quelle: (22)	
a: Neue provisorische Kategorie zur Harmonisierung verschiedener Definitionen in klinischen Studien. ANC: Absolute Neutrophilenzahl; CR: Komplette Remission (<i>Complete Remission</i>); CRi: Komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Regeneration (<i>Incomplete CR</i>); CR _{MRD} : CR ohne MRD; KM: Knochenmark; MFC: Multiparametrische Durchflusszytometrie (<i>Multiparameter Flow Cytometry</i>); MLFS: Morphologischer leukämiefreier Status; MRD: Minimale Resterkrankung (<i>Minimal Residual Disease</i>); PR: Partielle Remission; RT-qPCR: Quantitative <i>Real Time-Polymerase Chain Reaction</i> ; WBC: Leukozytenanzahl (<i>White Blood Cell Count</i>)	

Therapieoptionen bei Patienten über 65 Jahren

Bei der Behandlung von älteren AML-Patienten ist insbesondere die Wahl der Primärtherapie eine besondere Herausforderung, da wie eingangs beschrieben ein höheres Alter der AML-Patienten mit einem negativeren Krankheitsverlauf assoziiert ist (siehe „Prognose und prognostische Faktoren der neu diagnostizierten AML“) (46). Insgesamt zählen rund zwei Drittel der Betroffenen zu den älteren AML-Patienten (> 65 Jahre) (7). Diese Patienten weisen höhere krankheitsassoziierte frühe Mortalitätsraten (< 7 Wochen nach Therapiebeginn) auf und sind häufiger resistent gegenüber konventionellen Chemotherapien (7, 8, 28). Zudem haben diese Patienten oft Komorbiditäten und einen schlechteren allgemeinen Gesundheitszustand (26, 48, 55, 76).

Da dennoch auch ältere AML-Patienten von einer intensiven Chemotherapie profitieren können, werden Patienten, die etwa zwischen 60 und 74 Jahre alt sind, einen guten Gesundheitsstaus (ECOG PS von ≤ 2) und keine Komorbiditäten aufweisen, insbesondere wenn dazu günstige Risikofaktoren und ein hoher Therapiewunsch vorliegen, meist ebenfalls mit einer Standardinduktionstherapie behandelt (19, 22). Diese kann ohne oder mit der Zugabe weiterer Arzneimittel erfolgen (55). Bei vorliegender *FLT3*-Mutation ist ein *Add-On* von Midostaurin indiziert (vgl. *Standardinduktions- und Konsolidierungstherapie bei Erwachsenen bis etwa 65 Jahre*) (19). Etwa 40 % bis 50 % der älteren AML-Patienten sind körperlich für eine intensive Induktionschemotherapie geeignet (63).

Generell sind die Remissionsraten bei älteren AML-Patienten durch intensive Chemotherapien mit 40 % bis 60 % jedoch deutlich geringer als bei den jüngeren AML-Patienten (9, 48, 55, 63). Eine patientenindividuelle Konsolidierungstherapie bei älteren und fitten Patienten entspricht dem zuvor für bis etwa 65 Jahre alte Patienten beschriebenen Vorgehen (19). Um einer höheren Toxizität von Cytarabin in dieser älteren Patientengruppe Rechnung zu tragen, wird eine intermediäre Dosierung empfohlen (19).

Derzeit existiert kein allgemeiner Behandlungsstandard für ältere AML-Patienten, bei denen diese günstigen Rahmenbedingungen zur Behandlung mit einer intensiven Induktionschemotherapie nicht gegeben sind (26). Bei diesen Patienten beinhalten die Therapieoptionen zur Remissionsinduktion meist eine Chemotherapie mit reduzierter Intensität, eine Behandlung mit alternativen Wirkstoffen, wie Azacitidin und Decitabin, oder eine (palliative) Behandlung mit *Best Supportive Care* (BSC) (6, 19, 26, 33, 57).

Charakterisierung der Zielpopulation

Die in diesem Abschnitt beschriebene Patientenpopulation entspricht der Zielpopulation gemäß der Indikation aus der Fachinformation von Gemtuzumab Ozogamicin (60). Diese umfasst Patienten ab 15 Jahren mit nicht vorbehandelter, neu diagnostizierter CD33-positiver AML, ausgenommen APL, die mit einer Kombinationstherapie mit Daunorubicin und Cytarabin behandelt werden (60).

Die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation und deren Herleitung, basierend auf der Prävalenz und Inzidenz der Grunderkrankung, wird in den Abschnitten 3.2.3 und 3.2.4 dargestellt.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei im Überblick, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Gemtuzumab Ozogamicin ist indiziert zur Behandlung von Patienten ab 15 Jahren mit nicht vorbehandelter, neu diagnostizierter CD33-positiver AML, ausgenommen APL, zur Anwendung in Kombination mit Daunorubicin und Cytarabin und wurde am 18.10.2000 als ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens ausgewiesen (*Orphan Designation*, EU/3/00/005) (31, 60). Im Rahmen der Zulassung wurde die *Orphan Designation* routinemäßig erneut überprüft und ist am 27.02.2018 bestätigt worden (EU/1/18/1277/001) (30). Die Ausweisung eines Arzneimittels als OD berücksichtigt neben der Seltenheit auch den Schweregrad der Erkrankung sowie den Mangel an effektiven Behandlungsoptionen. Daher impliziert bereits die *Orphan Designation* von Gemtuzumab Ozogamicin den hohen Bedarf an neuen und alternativen Therapieoptionen im zugrundeliegenden Indikationsgebiet (31).

Die AML ist eine seltene, heterogene und vor allem aggressive Erkrankung, die nicht nur mit einem schnellen Krankheitsverlauf, sondern auch mit einer starken Reduktion der Lebensqualität der Patienten einhergeht, da diese durch die Krankheitssymptomatik (siehe Abschnitt 3.2.1, „Pathogenese und Symptomatik“) als auch durch die therapiebedingten Nebenwirkungen der intensiven Chemotherapie stark beeinträchtigt sind (1, 10, 44, 66, 73).

Derzeitiger Therapiestandard für die genannte Zielpopulation, sowohl in Deutschland als auch international, ist eine Standardinduktionschemotherapie mit einer kombinierten Verabreichung eines Anthrazyklins (z. B. Daunorubicin) zusammen mit Cytarabin im 3+7-Kombinationsschema (6, 19, 22, 33, 57). Dieses Chemotherapieregime ist seit mehr als vier Jahrzehnten aus Mangel an weiteren effektiven Therapien Behandlungsstandard (9, 12, 13, 76). Mit dieser Therapie erreichen allerdings nur etwa 70 % der jüngeren AML-Patienten eine CR und weniger als 40 % hiervon erzielen ein Langzeitüberleben von mindestens fünf Jahren, wobei die entsprechenden Raten bei älteren Patienten, die einen guten Allgemeinzustand aufweisen und so für den Erhalt der Induktionschemotherapie geeignet sind, mit lediglich 40 % bis 60 % (Erreichen einer CR) und 10 % bis 20 % (Langzeitüberleben von mind. fünf Jahren) sogar noch deutlich geringer sind (Abbildung 3-7) (9, 13, 48, 55, 63, 70). Dies zeigt, dass ältere Patienten schlechter auf die Chemotherapie ansprechen als jüngere AML-Patienten (2, 50). Die nicht wesentliche Verbesserung des Langzeitüberlebens von älteren AML-Patienten in den letzten Jahrzehnten unterstreicht dabei die Notwendigkeit an effektiveren Therapieregimen für diese Patienten (9, 12, 13, 76).

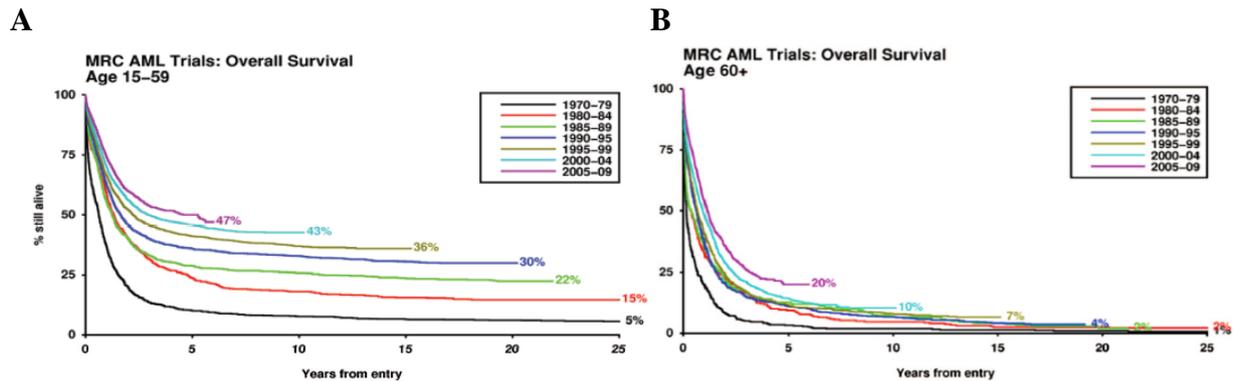


Abbildung 3-7: Überleben von AML-Patienten 15 bis 59 bzw. ab 60 Jahren von 1970 bis 2009.

Quelle: modifiziert nach (13)

MRC AML: Akute myeloische Leukämie mit Myelodysplasie-assoziierten Veränderungen

Mit dem Tyrosinkinase-Inhibitor Midostaurin, welcher in der Induktions- und Konsolidierungsphase mit Chemotherapeutika kombiniert wird, steht seit kurzem eine neue Behandlungsoption zur Verfügung. Die Gabe von Midostaurin führte im Vergleich zur alleinigen Gabe der Chemotherapie zu einer signifikanten Verlängerung des medianen Überlebens von AML-Patienten (74,7 Monate vs. 25,6 Monate; *Hazard Ratio* (95 %-Konfidenzintervall (KI)): 0,77 (0,63; 0,95); p-Wert: 0,0078) und einem Vorteil bzgl. der 5-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit (51 % vs. 43 %) (56). Allerdings steht diese Behandlungsoption nur bei Vorliegen einer *FLT3*-Mutation, die ca. 30 % der AML-Patienten betrifft (69), zur Verfügung. Patienten ohne *FLT3*-Mutationen sind weiterhin auf eine Standardinduktionstherapie nach dem 3+7-Schema ohne Midostaurin-Gabe angewiesen.

Durch die ungünstige Prognose und der hohen Mortalität sowie aufgrund der limitierten Behandlungsoptionen existiert ein hoher therapeutischer Bedarf zur Behandlung von sowohl jüngeren als auch älteren Patienten mit nicht vorbehandelter, neu diagnostizierter AML. Auf Basis des *Status quo* der medizinischen Grundlagen der AML-Therapie können folgende Therapieziele abgeleitet werden (42):

Therapieziele bei der Behandlung der neu diagnostizierten AML

- Verlängerung der Überlebensdauer
- Reduktion der den Patienten belastenden Symptomatik und Verbesserung des Gesundheitszustandes
- Reduktion der therapie- und krankheitsbedingten Nebenwirkungen

Bei der Darstellung des therapeutischen Bedarfs und dessen Deckung durch Gemtuzumab Ozogamicin bei der Behandlung von Patienten ab 15 Jahren mit nicht vorbehandelter, neu diagnostizierter CD33-positiver AML werden im Folgenden die Nutzendimensionen *Mortalität*, *Morbidität* und *Nebenwirkungen* berücksichtigt.

Die AML ist eine prognostisch ungünstige maligne Neoplasie, die mit hohen Mortalitätsraten assoziiert ist (17, 18). Das Gesamtüberleben der Patienten mit neu diagnostizierter AML ist gering und beträgt bei den unter 60-Jährigen bis zu 40 % (Langzeitüberleben von mind. fünf Jahren), bei den über 60-Jährigen nur etwa 10 % bis 20 % (Langzeitüberleben von mind. fünf Jahren) (Abbildung 3-4) (9, 48, 63, 70). Die Prognose der Erkrankung und damit das Gesamtüberleben der Patienten, insbesondere derer über 60 Jahren, hat sich in den letzten Jahrzehnten nicht wesentlich verbessert (Abbildung 3-7) (9, 12, 13, 76).

Auch bei Berücksichtigung des molekular- und zytogenetischen Risikos ist die Prognose der Erkrankung bei älteren AML-Patienten schlechter als bei jüngeren Patienten (Abbildung 3-6) (7). Daher besteht ein hoher Bedarf an therapeutischen Optionen, welche das Gesamtüberleben, sowohl jüngerer als auch älterer, erwachsener nicht vorbehandelter, neu diagnostizierter AML-Patienten verlängern (7). Dieser Bedarf kann bei Patienten mit neu diagnostizierter CD33-positiver AML, die neben der Standardtherapie aus Daunorubicin und Cytarabin mit Gemtuzumab Ozogamicin behandelt werden, adressiert werden. Patienten zeigten in der Zulassungsstudie ALFA-0701 gegenüber Patienten unter alleiniger Behandlung mit der Standardchemotherapie einen numerischen Vorteil im medianen Gesamtüberleben [27,5 vs. 21,8 Monate, *Hazard Ratio* (95 %-KI): 0,807 (0,596; 1,093); p-Wert: 0,1646; vgl. Modul 4A].

Aufgrund der zunehmenden hämatopoetischen Insuffizienz, sowohl als Folge der Knochenmarksinfiltration durch die AML als auch durch die Expansion der Blasten, treten krankheitsbedingte Symptome in Erscheinung, welche die erkrankten Patienten maßgeblich beeinträchtigen und dadurch stark belasten (5, 19). Daher besteht für die AML-Patienten ein hoher Bedarf an effektiven Therapien, welche eine möglichst langanhaltende und tiefe CR der Patienten ermöglichen und somit dauerhaft die Blastenlast deutlich reduzieren (59). Zudem werden effektive Therapien benötigt, welche den Patienten eine möglichst langanhaltende Zeit ohne einschneidende Ereignisse, wie z. B. dem Versagen der Induktionstherapie ermöglichen, sowie eine möglichst lange Zeit ohne einen Rückfall der Erkrankung nach Erreichen einer Remission (59). Dies gilt insbesondere für jüngere AML-Patienten (67). Bisherige Rezidivraten sind sehr hoch und erreichen teilweise Anteile von bis zu 85 % innerhalb der ersten zwei bis drei Jahre nach Erreichen einer Remission (12, 15). Der durch diese Aspekte bestehende therapeutische Bedarf bei Patienten ab 15 Jahren mit nicht vorbehandelter, neu diagnostizierter CD33-positiver AML kann durch Gemtuzumab Ozogamicin in Kombination zur Standardchemotherapie aus Daunorubicin und Cytarabin gedeckt werden. Patienten zeigten in der Zulassungsstudie ALFA-0701 gegenüber Patienten unter ausschließlicher Behandlung mit der Standardchemotherapie ein längeres medianes ereignisfreies [14,2 Monate vs. 8,5 Monate, *Hazard Ratio* (95 %-KI): 0,705 (0,536; 0,928); p-Wert: 0,0121; vgl. Modul 4A] und rezidivfreies Überleben [21,7 vs. 12,1 Monate, *Hazard Ratio* (95 %-KI): 0,656 (0,466; 0,922); p-Wert: 0,0144; vgl. Modul 4A]. Somit wird den Patienten durch die Therapie mit Gemtuzumab Ozogamicin in Kombination mit Daunorubicin und Cytarabin eine langandauerndere Zeit in Remission, d. h. mit signifikanter Blastenreduktion, ermöglicht.

Neben der krankheitsbedingten Symptomatik sind die AML-Patienten zudem oftmals durch therapiebedingte Nebenwirkungen stark belastet (73). Dies ist auf die intensiv wirkende Chemotherapie zurückzuführen, welche aufgrund ihres breiten Wirkspektrums zu einer Vielzahl von Nebenwirkungen führen kann (73). Gemtuzumab Ozogamicin wirkt durch die Antikörperkomponente des Antikörper-Wirkstoff-Konjugats gezielt gegen maligne Myeloblasten, die CD33 exprimieren. Aufgrund dieser spezifischen Wirkweise von Gemtuzumab Ozogamicin in Kombination mit einer Standardchemotherapie können maligne Myeloblasten gezielter und effektiver eradiziert werden (72). Wie auch im Rahmen der Zulassungsstudie ALFA-0701 gezeigt, bleibt der additive Effekt therapieassoziierter Nebenwirkungen durch die Hinzugabe von Gemtuzumab Ozogamicin zur Standardchemotherapie daher im tolerablen Bereich (vgl. Modul 4A).

Schlussfolgerung zur Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Gemtuzumab Ozogamicin

Die AML ist eine fulminant verlaufende und den Patienten stark belastende Erkrankung des blutbildenden Systems, die trotz der etablierten Therapieoptionen insgesamt betrachtet derzeit immer noch prognostisch sehr ungünstig ist. Dies wird durch die hohen Rezidivraten und besonders durch die geringen Gesamtüberlebensraten der Patienten deutlich. Da die Therapieoptionen zur Behandlung der Erkrankung in den letzten Jahrzehnten nahezu unverändert sind, besteht ein hoher Bedarf an therapeutischen Optionen, welche das ereignisfreie Überleben verbessern, eine Remission hervorrufen und das rezidivfreie Überleben verlängern und somit die Möglichkeit eröffnen, das Gesamtüberleben dieser schwer erkrankten Patienten zu verlängern. Durch die Verabreichung des spezifisch gegen maligne Myeloblasten gerichteten Antikörper-Wirkstoff-Konjugats Gemtuzumab Ozogamicin in Kombination mit Daunorubicin und Cytarabin werden die entarteten Zellen gezielt eradiziert. Dadurch ermöglicht die Therapie mit Gemtuzumab Ozogamicin in Kombination mit Daunorubicin und Cytarabin nicht nur das Erreichen einer kompletten Remission, sondern bewirkt eine Verlängerung des ereignisfreien Überlebens und nach Erreichen der Remission ein längeres rezidivfreies Überleben (vgl. Modul 4A). Zusammengenommen sind damit grundsätzliche Voraussetzungen erfüllt, um auch Verlängerungen im Gesamtüberleben der Patienten zu adressieren.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fach- und Gebrauchsinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Die AML ist eine heterogene Erkrankung des blutbildenden Systems, deren Gesamtinzidenz in Deutschland etwa 3,5 bis 3,7 Neuerkrankungen/100.000 Einwohner/Jahr beträgt, wobei Männer bis zu 1,6-mal häufiger erkranken als Frauen und die Inzidenz mit fortschreitendem Alter ansteigt (18, 19, 46).

Quellen zur Prävalenz und Inzidenz der AML in Deutschland, insbesondere die der nicht vorbehandelten, neu diagnostizierten AML, sind limitiert, da aktuell nur wenige aussagekräftige Angaben verfügbar sind. Dies ist u. a. mit der Seltenheit der Erkrankung sowie mit den damit einhergehenden niedrigen Fallzahlen zu begründen. Seit 2009 sind Daten zu jährlichen Fallzahlen von Krebserkrankungen deutschlandweit im Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) verfügbar.

Dennoch sind die Angaben zur Inzidenz und Prävalenz der AML des ZfKD durch das Fehlen von flächendeckenden Daten aus allen Bundesländern mit Unsicherheit behaftet, da das ZfKD nur die epidemiologischen Daten der jeweiligen bundeslandspezifischen Krebsregister erfasst. Daher führt das ZfKD eine Vollständigkeitsschätzung durch, wodurch die Inzidenz und die Prävalenz der AML für Gesamtdeutschland maßgeblich auf Schätzungen beruhen (78).

Die Zielpopulation von Gemtuzumab Ozogamicin umfasst entsprechend den Angaben der Fachinformation Patienten ab 15 Jahren mit nicht vorbehandelter, neu diagnostizierter CD33-positiver AML, ausgenommen APL (60). Die Anzahl inzidenter Patienten mit nicht vorbehandelter, neu diagnostizierter AML entspricht der jährlichen Fallzahl aller Patienten ab 15 Jahren mit AML-Erkrankung ohne den entsprechenden Anteil der sekundären AML-Patienten. Zudem kann annähernd angenommen werden, dass die Anzahl der inzidenten Patienten mit nicht vorbehandelter, neu diagnostizierter AML aufgrund der hohen Mortalitätsrate und des Kriteriums „nicht vorbehandelt“ der prävalenten Patientenanzahl entspricht, da die Erkrankung ohne Behandlung innerhalb kürzester Zeit zum Tod führt (17, 18) und Patienten nach Behandlung *per definitionem* nicht mehr unter einer nicht vorbehandelten, neu diagnostizierten AML leiden.

Inzidenz und Prävalenz der AML basierend auf Angaben des ZfKD

Auf Basis des ICD-10 Codes der AML (C92.0) wurden die Inzidenzen für das aktuellste Bezugsjahr 2014 mittels des Berechnungstools des ZfKD abgefragt (Datenstand: 29.11.2017) (77). Folgende Parameter wurden hierfür herangezogen:

- Suchfeld Statistik: Inzidenz
- Suchfeld Kennzahl: Fallzahlen
- Diagnose: ICD-10 Code C92.0
- Auswahl Geschlecht: männlich und weiblich
- Auswahl Jahr: 2014 (aktuellste verfügbare Jahreszahl)
- Altersgruppe: 0 bis 85+ Jahre

Insgesamt sind gemäß ZfKD-Abfrage im Jahr 2014 2.730 Patienten an einer AML erkrankt, von denen 1.307 weiblich und 1.423 männlich waren (Tabelle 3-6) (77). Anhand der Daten wird ersichtlich, dass die Inzidenz der AML mit fortschreitendem Alter ansteigt. In der Altersspanne der 15- bis über 85-Jährigen sind insgesamt 2.684 Patienten, davon 1.286 Frauen und 1.298 Männer, an einer AML erkrankt.

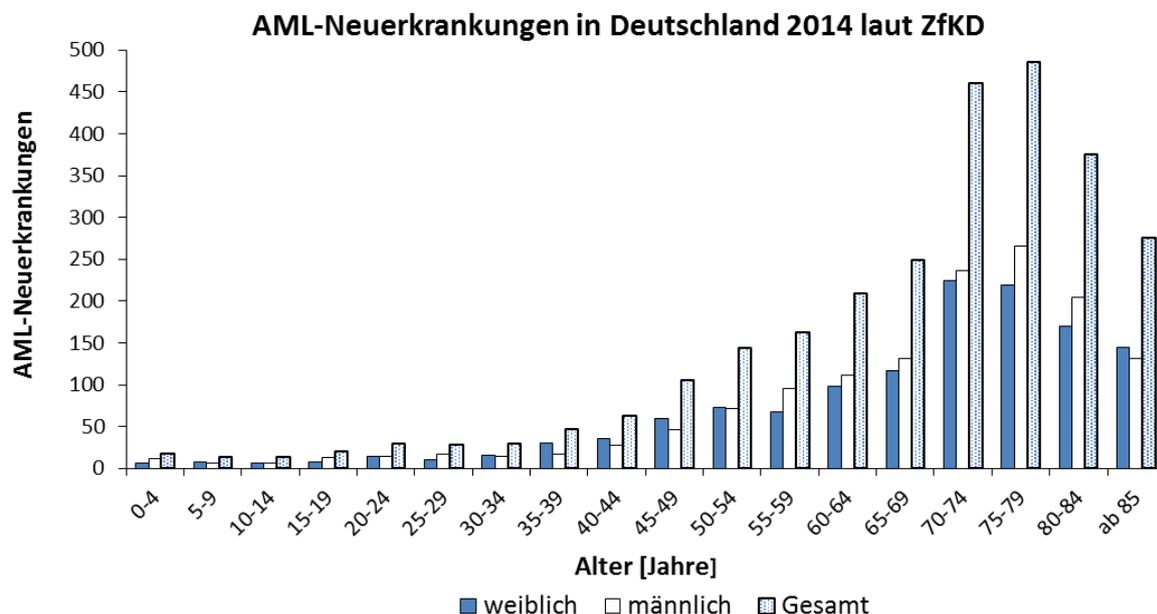


Abbildung 3-8: AML-Neuerkrankungen in Deutschland im Jahr 2014 gemäß den Angaben des ZfKD.

Quelle: (77)

AML: Akute myeloische Leukämie; ZfKD: Zentrum für Krebsregisterdaten

Tabelle 3-6: Inzidenz der AML (ICD-10 Code C92.0) im Bezugsjahr 2014 gemäß ZfKD

Alter (Jahre)	Inzidenz AML (Fallzahlen)		
	weiblich	männlich	Gesamt
0 - 4	6	12	18
5 - 9	8	6	14
10 - 14	7	7	14
Gesamt 0 - 14	21	25	46
15 - 19	8	13	21
20 - 24	14	15	29
25 - 29	11	17	28
30 - 34	16	14	30
35 - 39	30	17	47
40 - 44	35	28	63
45 - 49	59	46	105
50 - 54	73	71	144
55 - 59	67	95	162
60 - 64	98	111	209
65 - 69	117	132	249
70 - 74	225	236	461
75 - 79	219	266	485
80 - 84	170	205	375
> 85	144	132	276
Gesamt 0 - 85+	1.307	1.423	2.730
Gesamt 15 - 85+	1.286	1.398	2.684
Quelle: (77)			
AML: Akute myeloische Leukämie; ICD-10: <i>International Classification of Diseases</i> Version 10; ZfKD: Zentrum für Krebsregisterdaten			

Herleitung der Anzahl der Patienten mit nicht vorbehandelter, neu diagnostizierter, CD33-positiver AML (Zielpopulation)

Die Anzahl der Patienten mit nicht vorbehandelter, neu diagnostizierter CD33-positiver AML wird anhand folgender Kriterien auf Basis der Fallzahlen des ZfKD für das Jahr 2014 hergeleitet (62)

1. Alter: ≥ 15 Jahre
2. Anteil der Patienten mit nicht vorbehandelter, neu diagnostizierter AML
3. Anteil der Patienten mit CD33-positiver AML

Zu 1.: Gemäß der ZfKD-Abfrage umfasst die Anzahl der Patienten ab 15 Jahren insgesamt 2.684 Patienten (Abbildung 3-8, Tabelle 3-6). Basierend auf der Grundgesamtheit von 476.216 neuerkrankten Krebspatienten im Jahr 2014 und der deutschen Gesamtbevölkerung von 81.197.537 Einwohnern für das Jahr 2014 gemäß den Angaben des Statistischen Bundesamtes (Destatis) (21) ergibt sich nach der Anwendung eines 95 %-KI nach *Clopper-Pearson* eine Spanne von 2.584 bis 2.787 AML-Patienten ab 15 Jahren für das Jahr 2014 (62).

Zu 2.: Gemäß der Indikation von Gemtuzumab Ozogamicin umfasst die Zielpopulation Patienten mit neu diagnostizierter AML, bei denen die Erkrankung nicht – wie bei der sekundären AML – als Folge einer vorausgegangenen Krankheitsgeschichte resultiert. Literaturangaben lassen ableiten, dass 7 % bis 28 % der AML-Patienten an einer sekundären AML leiden (Tabelle 3-7). Daraus lässt sich schließen, dass Patienten mit nicht vorbehandelter, neu diagnostizierter AML 72 % bis 93 % der gesamten AML-Fälle darstellen (Tabelle 3-8).

Zu 3.: Gemäß der Indikation von Gemtuzumab Ozogamicin sind in der Zielpopulation nur CD33-positiv Patienten eingeschlossen. Entsprechend der Literaturangaben wird von 85 % bis 90 % CD33-positiven Patienten ausgegangen (Tabelle 3-7, Tabelle 3-8).

Gemäß ZfKD ergibt sich für die Anzahl der Patienten ab 15 Jahren mit AML-Neuerkrankungen (Gründerkrankung) eine Spanne von 2.584 bis 2.787 Patienten und mit nicht vorbehandelter, neu diagnostizierter CD33-positiver AML (Zielpopulation) eine Spanne von 1.642 bis 2.246 (Tabelle 3-8, Tabelle 3-7) (62, 77).

Tabelle 3-7: Anteile innerhalb der AML-Erkrankungen gemäß Literaturangaben

Literatur	Anteil (%)	
	Sekundäre AML	Neu diagnostizierte AML ^a
Zu 2.		
Hann <i>et al.</i> , 1997	7	93
Godwin <i>et al.</i> , 1998	24	76
Löwenberg <i>et al.</i> , 1998	25 - 26	74 - 75
Schoch <i>et al.</i> , 2004	9	91
Juliusson <i>et al.</i> , 2009	28	72
Kumar, 2011	10 - 15	85 - 90
Hulegardh <i>et al.</i> , 2015	26	74
Zu 3.	CD33-negative AML	CD33-positiver AML^b
Ehniger <i>et al.</i> , 2014	12	88
Linenberger, 2005	10 - 15	85 - 90
Sievers <i>et al.</i> , 1999	10	90

Quelle: (25, 36, 40, 41, 43, 49, 52, 54, 65, 68)

a: Die Patientenanteile der neu diagnostizierten AML wurden auf Basis der Angaben zu den Patientenanteilen mit sekundärer AML der gelisteten Literaturangaben berechnet.

b: Die Patientenanteile der CD33-negativen AML wurden auf Basis der Angaben zu den Patientenanteilen mit CD33-positiver AML der gelisteten Literaturangaben berechnet.

AML: Akute myeloische Leukämie; CD: *Cluster of Differentiation*

Tabelle 3-8: Anzahl der Patienten ab 15 Jahren mit nicht vorbehandelter, neu diagnostizierter CD33-positiver AML (Zielpopulation)

Population	Spanne (Min bis Max)	
	Anzahl Patienten ^a	% ^b
AML, ≥ 15 Jahre	2.684 ^{b,c}	-
Sekundäre AML	188 - 752	7 - 28
Nicht vorbehandelte, neu diagnostizierte AML, ≥ 15 Jahre	1.932 - 2.496	72 - 93
CD33-negative Patienten	193 - 374 ^d	10 - 15
Zielpopulation: Patienten ab 15 Jahren mit nicht vorbehandelter, neu diagnostizierter CD33-positiver AML	1.642 - 2.246	85 - 90

Quelle zur Berechnung der Daten: (62, 77)

a: Bei denen in dieser Spalte dargestellten Patientenzahlen handelt es sich um gerundete Werte basierend auf Berechnungen mittels Microsoft Excel Version 2013 (62).

b: Der prozentuale Anteil basiert auf Literaturangaben, die der Tabelle 3-7 zu entnehmen sind.

c: Grundgesamtheit der Patienten ab 15 Jahren mit AML-Neuerkrankung für das Jahr 2014 (ICD-10-Kodierung C92.0).

d: Da für die Grundgesamtheit der Patienten ab 15 Jahren mit AML keine Angaben zur Berechnung einer Spanne vorhanden sind, wurde die Grundgesamtheit inklusive des zugehörigen, nach *Clopper-Pearson* berechneten 95 %-KI angegeben. Demnach umfasst die Spanne 2.584 bis 2.787 Patienten.

AML: Akute myeloische Leukämie; CD: *Cluster of Differentiation*; ICD-10: *International Classification of Diseases* Version 10; KI: Konfidenzintervall; Max: Maximum; Min: Minimum

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Durch die Angaben des ZfKD bezüglich der AML-Inzidenzraten der Jahre 2000 bis 2014 ist ersichtlich, dass sich die Raten der Neuerkrankungen auf gleichbleibendem Niveau befanden und keinen gravierenden Schwankungen unterlagen (Abbildung 3-9) (77). Auf Basis dieser Angaben wurde mittels linearer Regression eine Tendenz für die Entwicklung der AML-Neuerkrankungen in den kommenden Jahren abgeschätzt (Tabelle 3-9) (61).

Es sind keine signifikanten Veränderungen, höchstens ein leichter Anstieg, der AML-Neuerkrankungen in den nächsten Jahren zu erwarten.

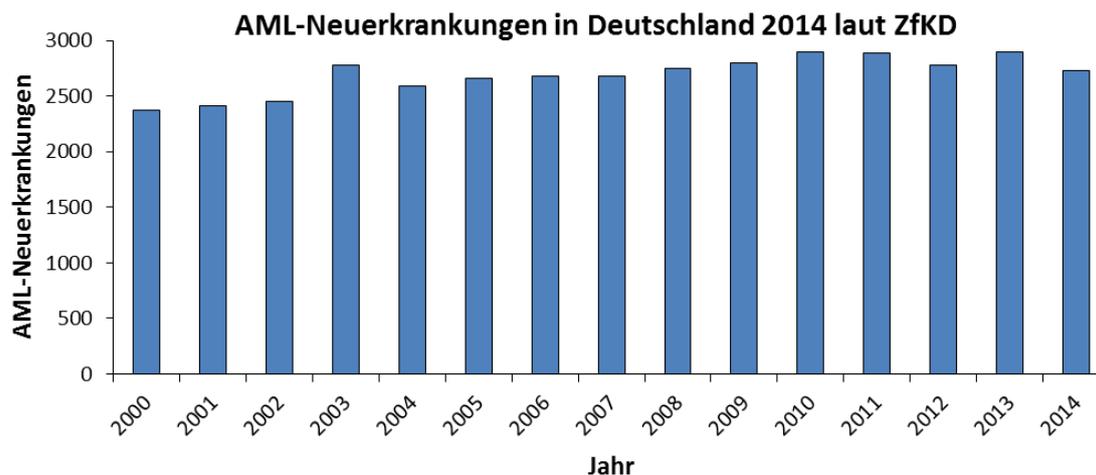


Abbildung 3-9: AML-Neuerkrankungen der Jahre 2000 bis 2014 gemäß ZfKD.

Quelle: (77)

AML: Akute myeloische Leukämie; ZfKD: Zentrum für Krebsregisterdaten

Tabelle 3-9: Entwicklung der AML-Neuerkrankungen in den Jahren 2010 bis 2023 gemäß ZfKD

Jahr ^a	Anzahl Patienten		
	weiblich	männlich	Gesamt
2010	1.413	1.479	2.892
2011	1.358	1.532	2.890
2012	1.293	1.483	2.776
2013	1.350	1.548	2.898
2014	1.307	1.423	2.730
2015	1.397	1.542	2.939
2016	1.408	1.562	2.970
2017	1.419	1.582	3.001
2018	1.430	1.602	3.032
2019	1.441	1.622	3.063
2020	1.452	1.642	3.094
2021	1.463	1.662	3.125
2022	1.474	1.683	3.156
2023	1.485	1.703	3.187

Quelle: (61, 77)

a: Dargestellt sind nur Werte ab 2010. In die lineare Regression zur Abschätzung der Fallzahlen für die Jahre 2015 - 2023 wurden die ab dem Jahr 2000 verfügbaren Werte zu den Fallzahlen der AML-Neuerkrankungen aus dem ZfKD herangezogen (77). Die einzelnen Werte der Prognose (*kursiv*) sind gerundet. Aus diesem Grund kann die Summe aus männlichen und weiblichen Patienten von den Einzelergebnissen abweichen.

AML: Akute myeloische Leukämie; ZfKD: Zentrum für Krebsregisterdaten

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

Generell soll für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV folgende Quelle verwendet werden: Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln – (http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/Kennzahlen_und_Faustformeln_GKV_2001-2012_120903.pdf). Gibt es Hinweise, dass sich dies in einem Krankheitsbild anders verhält, kann unter Angabe der Gründe und entsprechender Nachweise davon abgewichen werden.

Tabelle 3-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
GO in Kombination mit DNR und AraC ^a	1.642 - 2.246	1.420 - 1.943
<p>a: Die Therapie mit GO in Kombination mit DNR und AraC ist indiziert zur Behandlung von Patienten ab 15 Jahren mit nicht vorbehandelter, neu diagnostizierter CD33-positiver AML, ausgenommen APL (60). AML: Akute myeloische Leukämie; AraC: Cytarabin; CD: Cluster of Differentiation; DNR: Daunorubicin; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GO: Gemtuzumab Ozogamicin</p>		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Die Herleitung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation von Gemtuzumab Ozogamicin, welche unter einer nicht vorbehandelten, neu diagnostizierten CD33-positiven AML leiden, erfolgte anhand der in den Abschnitten 3.1 und 3.2 dargestellten Methodik unter Verwendung der Daten des ZfKD, des Destatis und der Literaturangaben zum Anteil der sekundären AML und dem Anteil CD33-positiver AML innerhalb der AML-Erkrankungen.

Auf Basis der Spanne von Patienten in der Zielpopulation von 1.642 bis 2.246 wurde die Anzahl an GKV-Patienten abgeleitet. Zur Berechnung der Anzahl an GKV-Patienten in der Zielpopulation wurde der Anteil der GKV-Versicherten innerhalb der deutschen Gesamtbevölkerung berücksichtigt.

Zur Berechnung des GKV-Anteils wurden die aktuellsten Daten der GKV-Versichertenzahlen und der Gesamtbevölkerung aus dem Jahr 2016 (71.404.631 Versicherte, 82.521.653 Einwohner; entspricht einem Anteil von 86,5 %) herangezogen (11, 20). Dies ist durch die Annahme begründet, dass sich die Anzahl an Neuerkrankungen im Anwendungsgebiet gemäß Zulassung in den letzten Jahren nur leicht geändert hat und in den nächsten Jahren nicht von starken Änderungen der Neuerkrankungsrate auszugehen ist.

Daher ist abschließend davon auszugehen, dass sich die GKV-Zielpopulation von Gemtuzumab Ozogamicin in Deutschland auf **1.420 bis 1.943 GKV-Patienten** beläuft.

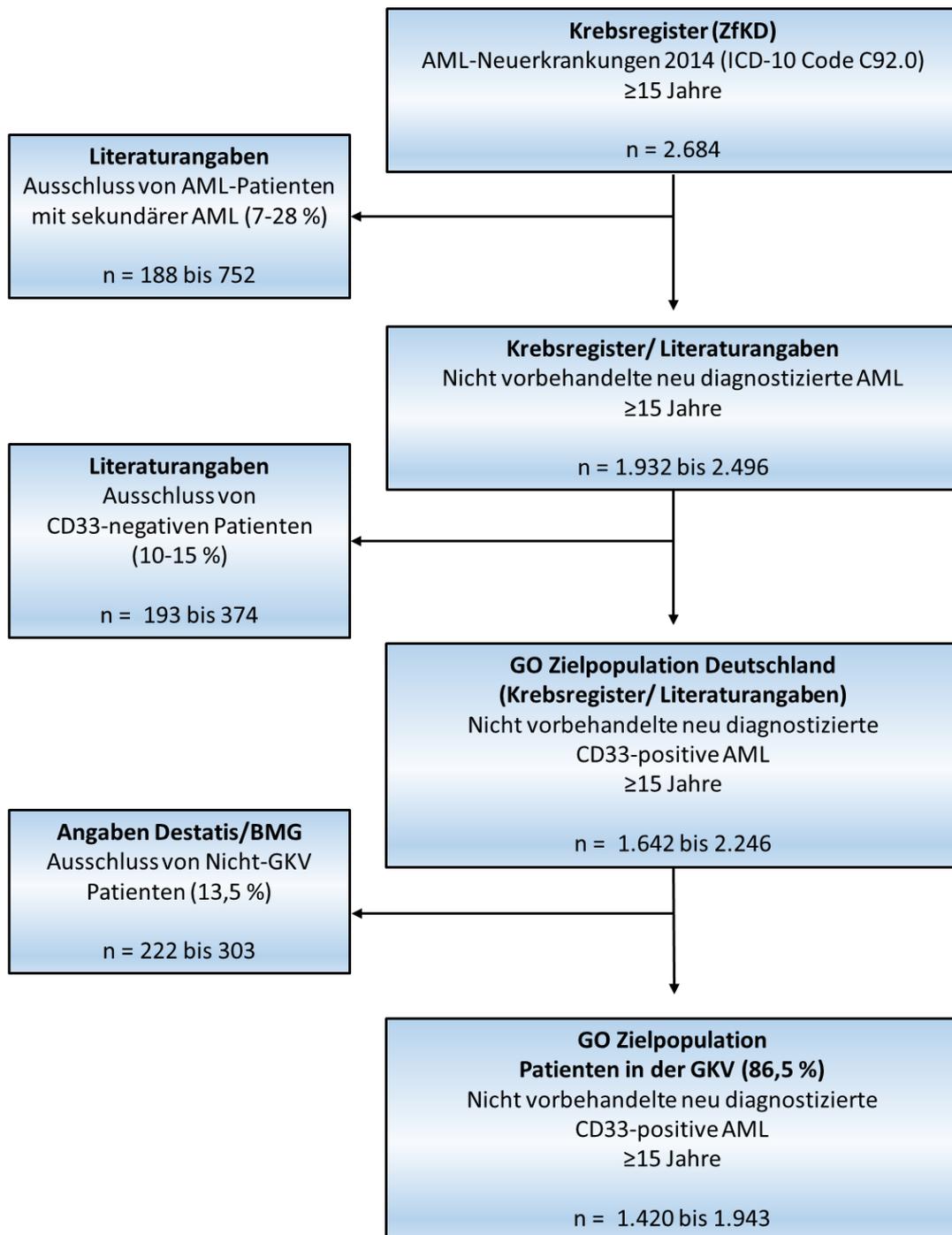


Abbildung 3-10: Flussdiagramm zur Herleitung der potenziellen GKV-Zielpopulation von Gemtuzumab Ozogamicin (Ergebnisse).

AML: Akute myeloische Leukämie; BMG: Bundesministerium für Gesundheit; CD: *Cluster of Differentiation*; Destatis: Statistisches Bundesamt; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GO: Gemtuzumab Ozogamicin; ICD-10 Code C92.0: Code für AML; ZfKD: Zentrum für Krebsregisterdaten

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-11: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
GO in Kombination mit DNR und AraC	Patienten ab 15 Jahren mit nicht vorbehandelter, neu diagnostizierter CD33-positiver AML	Nicht quantifizierbar	1.420 - 1.943
Quelle: (60) AML: Akute myeloische Leukämie; AraC: Cytarabin; CD: <i>Cluster of Differentiation</i> ; DNR: Daunorubicin; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GO: Gemtuzumab Ozogamicin			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation ergibt sich aus den unter Abschnitt 3.2.3 und Abschnitt 3.2.4 aufgeführten Berechnungen zur Herleitung der Patientenpopulation gemäß der Zulassung von Gemtuzumab Ozogamicin (60). Die Zielpopulation entspricht dabei der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen, weshalb das in Modul 4A, Abschnitt 4.4.3 angegebene Ausmaß des Zusatznutzens für die gesamte Zielpopulation gemäß Zulassung gilt.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Zur Erstellung der Abschnitte 3.2.1 bis 3.2.5 wurden aus der Pfizer bekannten Literatur, aus nationalen sowie internationalen Leitlinien zur Erkrankung und nach händischer Literaturrecherche im Internet relevante Quellen (Primär- und Sekundärliteratur) zur Pathophysiologie, Symptomatik, Therapie und zur Epidemiologie der Erkrankung herangezogen. Für die Darstellung und Berechnung der epidemiologischen Daten zur nicht vorbehandelten, neu diagnostizierten, CD33-positiven AML in Deutschland und zur Identifikation der GKV-Zielpopulation wurden die Angaben der Fachinformation von Gemtuzumab Ozogamicin sowie die Informationen des ZfKD, des Destatis, des Mikrozensus, des RKI sowie relevante Primär- bzw. Sekundärliteratur herangezogen.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Alibhai SM, Leach M, Kermalli H, Gupta V, Kowgier ME, Tomlinson GA, et al. The impact of acute myeloid leukemia and its treatment on quality of life and functional status in older adults. *Critical reviews in oncology/hematology*. 2007;64(1):19-30.
2. Appelbaum FR, Gundacker H, Head DR, Slovak ML, Willman CL, Godwin JE, et al. Age and acute myeloid leukemia. *Blood*. 2006;107(9):3481-5.
3. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016;127(20):2391-405.
4. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA, Gralnick HR, et al. Proposals for the classification of the acute leukaemias. French-American-British (FAB) co-operative group. *British journal of haematology*. 1976;33(4):451-8.
5. Brandts C, Kim A, Serve H. Die Akute Myeloische Leukämie (AML) des Erwachsenen - Wissenswerte Informationen rund um die AML für Patienten und Angehörige. *Kompetenznetz Leukämien*; 2017.
6. British Committee for Standards in Haematology (BCSH). Guidelines on the management of acute myeloid leukaemia in adults. *British journal of haematology*. 2006;135(4):450-74.
7. Büchner T, Berdel WE, Haferlach C, Haferlach T, Schnittger S, Muller-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.
8. Büchner T, Berdel WE, Schoch C, Haferlach T, Serve HL, Schnittger S, et al. Treatment of AML in biological subgroups. *Hematology*. 2005;10 Suppl 1:281-85.
9. Büchner T, Berdel WE, Wormann B, Schoch C, Haferlach T, Schnittger S, et al. Treatment of older patients with AML. *Critical reviews in oncology/hematology*. 2005;56(2):247-59.
10. Buckley SA, Othus M, Vainstein V, Abkowitz JL, Estey EH, Walter RB. Prediction of adverse events during intensive induction chemotherapy for acute myeloid leukemia or high-grade myelodysplastic syndromes. *American journal of hematology*. 2014;89(4):423-8.
11. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln: Stand Januar 2018. 2018.

12. 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.
13. Burnett AK. Treatment of acute myeloid leukemia: are we making progress? *Hematology American Society of Hematology Education Program*. 2012;2012:1-6.
14. Byrd JC, Mrozek K, Dodge RK, Carroll AJ, Edwards CG, Arthur DC, et al. Pretreatment cytogenetic abnormalities are predictive of induction success, cumulative incidence of relapse, and overall survival in adult patients with de novo acute myeloid leukemia: results from Cancer and Leukemia Group B (CALGB 8461). *Blood*. 2002;100(13):4325-36.
15. Cheng MJ, Hourigan CS, Smith TJ. Adult Acute Myeloid Leukemia Long-term Survivors. *Journal of leukemia*. 2014;2(2).
16. Cheson BD, Bennett JM, Kopecky KJ, Buchner T, Willman CL, Estey EH, 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. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2003;21(24):4642-9.
17. De Kouchkovsky I, Abdul-Hay M. 'Acute myeloid leukemia: a comprehensive review and 2016 update'. *Blood cancer journal*. 2016;6(7):e441.
18. Deschler B, Lubbert M. Acute myeloid leukemia: epidemiology and etiology. *Cancer*. 2006;107(9):2099-107.
19. 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/>.
20. Deutsches Statistisches Bundesamt (Destatis). Mikrozensus 2013 - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung. 2014.
21. Deutsches Statistisches Bundesamt (Destatis). GENESIS-Online Datenbank: 12411-0001 - Bevölkerung: Deutschland, Stichtag 2018 [25.06.2018].
22. 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.
23. Döhner H, Weisdorf DJ, Bloomfield CD. Acute Myeloid Leukemia. *The New England journal of medicine*. 2015;373(12):1136-52.
24. Domen J, Wagers A, Weissman IL. BONE MARROW (HEMATOPOIETIC) STEM CELLS. In: Department of Health and Human Services, editor. *Regenerative Medicine: National Institutes of Health*; 2006.

25. Ehninger A, Kramer M, Rollig C, Thiede C, Bornhauser M, von Bonin M, et al. Distribution and levels of cell surface expression of CD33 and CD123 in acute myeloid leukemia. *Blood cancer journal*. 2014;4:e218.
26. Erba HP. Finding the optimal combination therapy for the treatment of newly diagnosed AML in older patients unfit for intensive therapy. *Leukemia research*. 2015;39(2):183-91.
27. Estey E, Döhner H. Acute myeloid leukaemia. *Lancet*. 2006;368(9550):1894-907.
28. Estey EH. Prognostic factors in acute myelogenous leukemia. *Leukemia*. 2001;15(4):670-2.
29. Estey EH. Acute myeloid leukemia: 2012 update on diagnosis, risk stratification, and management. *American journal of hematology*. 2012;87(1):89-99.
30. 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.
31. European Medicines Agency (EMA). Public summary of opinion on orphan designation: Gemtuzumab ozogamicin for the treatment of acute myeloid leukaemia. 2004.
32. Ferrara F, Palmieri S, Leoni F. Clinically useful prognostic factors in acute myeloid leukemia. *Critical reviews in oncology/hematology*. 2008;66(3):181-93.
33. Fey MF, Buske C, Group EGW. Acute myeloblastic leukaemias in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2013;24 Suppl 6:vi138-43.
34. Garg M, Nagata Y, Kanojia D, Mayakonda A, Yoshida K, Haridas Keloth S, et al. Profiling of somatic mutations in acute myeloid leukemia with FLT3-ITD at diagnosis and relapse. *Blood*. 2015;126(22):2491-501.
35. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses hier: Wirkstoff Midostaurin. 2018.
36. Godwin JE, Kopecky KJ, Head DR, Willman CL, Leith CP, Hynes HE, et al. A double-blind placebo-controlled trial of granulocyte colony-stimulating factor in elderly patients with previously untreated acute myeloid leukemia: a Southwest oncology group study (9031). *Blood*. 1998;91(10):3607-15.
37. Gridjac A, Pirlog C, Bojan A. Survival and Prognostic Factors in Adults Acute Myeloid Leukemia: A Retrospective Analysis of 119 Cases. *Blood*. 2013;1(2):70-3.

38. Grimwade D, Hills RK. Independent prognostic factors for AML outcome. *Hematology American Society of Hematology Education Program*. 2009:385-95.
39. Häggström M. Simplified Hematopoiesis. Wikimedia Commons, the free media repository. 2009 [03.07.2018]. Abrufbar unter:
https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Hematopoiesis_simple.svg.
40. Hann IM, Stevens RF, Goldstone AH, Rees JK, Wheatley K, Gray RG, et al. Randomized comparison of DAT versus ADE as induction chemotherapy in children and younger adults with acute myeloid leukemia. Results of the Medical Research Council's 10th AML trial (MRC AML10). Adult and Childhood Leukaemia Working Parties of the Medical Research Council. *Blood*. 1997;89(7):2311-8.
41. 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.
42. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden. Version 5. 2017.
43. Juliusson G, Antunovic P, Derolf A, Lehmann S, Mollgard L, Stockelberg D, et al. Age and acute myeloid leukemia: real world data on decision to treat and outcomes from the Swedish Acute Leukemia Registry. *Blood*. 2009;113(18):4179-87.
44. Kantarjian H, O'Brien S, Cortes J, Giles F, Faderl S, Jabbour E, et al. Results of intensive chemotherapy in 998 patients age 65 years or older with acute myeloid leukemia or high-risk myelodysplastic syndrome: predictive prognostic models for outcome. *Cancer*. 2006;106(5):1090-8.
45. Klepin HD. Elderly acute myeloid leukemia: assessing risk. *Current hematologic malignancy reports*. 2015;10(2):118-25.
46. Kompetenznetz Leukämien. Akute myeloische Leukämie (AML) 2017 [22.05.2018]. Abrufbar unter:
<https://www.kompetenznetz-leukaemie.de/content/patienten/leukaemien/aml/>.
47. Krug U, Berdel WE, Gale RP, Haferlach C, Schnittger S, Muller-Tidow C, et al. Increasing intensity of therapies assigned at diagnosis does not improve survival of adults with acute myeloid leukemia. *Leukemia*. 2016;30(6):1230-6.
48. Krug U, Buchner T, Berdel WE, Muller-Tidow C. The treatment of elderly patients with acute myeloid leukemia. *Deutsches Arzteblatt international*. 2011;108(51-52):863-70.
49. Kumar CC. Genetic abnormalities and challenges in the treatment of acute myeloid leukemia. *Genes & cancer*. 2011;2(2):95-107.

50. Leith CP, Kopecky KJ, Godwin J, McConnell T, Slovak ML, Chen IM, et al. Acute myeloid leukemia in the elderly: assessment of multidrug resistance (MDR1) and cytogenetics distinguishes biologic subgroups with remarkably distinct responses to standard chemotherapy. A Southwest Oncology Group study. *Blood*. 1997;89(9):3323-9.
51. Liersch R, Muller-Tidow C, Berdel WE, Krug U. Prognostic factors for acute myeloid leukaemia in adults--biological significance and clinical use. *British journal of haematology*. 2014;165(1):17-38.
52. Linenberger ML. CD33-directed therapy with gemtuzumab ozogamicin in acute myeloid leukemia: progress in understanding cytotoxicity and potential mechanisms of drug resistance. *Leukemia*. 2005;19(2):176-82.
53. Löwenberg B, Rowe JM. Introduction to the review series on advances in acute myeloid leukemia (AML). *Blood*. 2016;127(1):1.
54. Löwenberg B, Suciú S, Archimbaud E, Haak H, Stryckmans P, de Cataldo R, et al. Mitoxantrone versus daunorubicin in induction-consolidation chemotherapy--the value of low-dose cytarabine for maintenance of remission, and an assessment of prognostic factors in acute myeloid leukemia in the elderly: final report. European Organization for the Research and Treatment of Cancer and the Dutch-Belgian Hemato-Oncology Cooperative Hovon Group. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1998;16(3):872-81.
55. Luger SM. Treating the elderly patient with acute myelogenous leukemia. *Hematology American Society of Hematology Education Program*. 2010;2010:62-9.
56. Novartis Pharma. Fachinformation Rydapt® 25 mg Weichkapseln November 2017.
57. O'Donnell MR, Tallman MS, Abboud CN, Altman JK, Appelbaum FR, Arber DA, et al. Acute Myeloid Leukemia, Version 3.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN*. 2017;15(7):926-57.
58. Ossenkoppele G, Löwenberg B. How I treat the older patient with acute myeloid leukemia. *Blood*. 2015;125(5):767-74.
59. Peloquin GL, Chen YB, Fathi AT. The evolving landscape in the therapy of acute myeloid leukemia. *Protein & cell*. 2013;4(10):735-46.
60. Pfizer Europe MA EEIG (Pfizer). Fachinformation Mylotarg® 5 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Juli 2018.
61. Pfizer Pharma GmbH (Pfizer). Die Entwicklung der AML Neuerkrankungen von 2010 bis 2023 - Berechnung der Progression auf Basis der Daten vom ZfKD. Data on file. 2018.
62. Pfizer Pharma GmbH (Pfizer). Herleitung der Zielpopulation von Gemtuzumab Ozogamicin 2018.

63. Pulsoni A, Pagano L, Latagliata R, Casini M, Cerri R, Crugnola M, et al. Survival of elderly patients with acute myeloid leukemia. *Haematologica*. 2004;89(3):296-302.
64. Robert Koch Institut (RKI), Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. Krebs in Deutschland 2013/2014. 2017.
65. Schoch C, Kern W, Schnittger S, Hiddemann W, Haferlach T. Karyotype is an independent prognostic parameter in therapy-related acute myeloid leukemia (t-AML): an analysis of 93 patients with t-AML in comparison to 1091 patients with de novo AML. *Leukemia*. 2004;18(1):120-5.
66. Sekeres MA, Stone RM, Zahrieh D, Neuberg D, Morrison V, De Angelo DJ, et al. Decision-making and quality of life in older adults with acute myeloid leukemia or advanced myelodysplastic syndrome. *Leukemia*. 2004;18(4):809-16.
67. Seval GC, Ozcan M. Treatment of Acute Myeloid Leukemia in Adolescent and Young Adult Patients. *J Clin Med*. 2015;4(3):441-59.
68. Sievers EL, Appelbaum FR, Spielberger RT, Forman SJ, Flowers D, Smith FO, et al. Selective ablation of acute myeloid leukemia using antibody-targeted chemotherapy: a phase I study of an anti-CD33 calicheamicin immunoconjugate. *Blood*. 1999;93(11):3678-84.
69. 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.
70. Thol F, Schlenk RF. Gemtuzumab ozogamicin in acute myeloid leukemia revisited. Expert opinion on biological therapy. 2014;14(8):1185-95.
71. Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, Brunning RD, Borowitz MJ, Porwit A, et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood*. 2009;114(5):937-51.
72. Walter RB, Appelbaum FR, Estey EH, Bernstein ID. Acute myeloid leukemia stem cells and CD33-targeted immunotherapy. *Blood*. 2012;119(26):6198-208.
73. Walter RB, Taylor LR, Gardner KM, Dorcy KS, Vaughn JE, Estey EH. Outpatient management following intensive induction or salvage chemotherapy for acute myeloid leukemia. *Clinical advances in hematology & oncology : H&O*. 2013;11(9):571-7.
74. Weinberg OK, Sohani AR, Bhargava P, Nardi V. Diagnostic work-up of acute myeloid leukemia. *American journal of hematology*. 2017;92(3):317-21.
75. Welch JS, Ley TJ, Link DC, Miller CA, Larson DE, Koboldt DC, et al. The origin and evolution of mutations in acute myeloid leukemia. *Cell*. 2012;150(2):264-78.

76. Yoon JH, Cho BS, Kim HJ, Kim JH, Shin SH, Yahng SA, et al. Outcomes of elderly de novo acute myeloid leukemia treated by a risk-adapted approach based on age, comorbidity, and performance status. *American journal of hematology*. 2013;88(12):1074-81.
77. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD). Datenabfrage Inzidenz AML C92.0 2014. Data on file. 2018 [25.06.2018].
78. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD). Vollzähligkeitsschätzung 2018 [25.06.2018]. Abrufbar unter:
https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Methoden/Vollzaehligkeitsschaetzung/vollzaehligkeitsschaetzung_node.html.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, so dass daraus in Tabelle 3-21 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient und für die GKV insgesamt mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-10 bis 3-21 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-12: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
GO in Kombination mit DNR und AraC	Patienten ab 15 Jahren mit nicht vorbehandelter, neu diagnostizierter CD33-positiver AML, ausgenommen APL	<u>Induktionstherapie</u> (1 Zyklus)		
		Zyklen: GO-Infusion von 3 mg/m ² KOF (Max 5 mg/Dosis) über 2 Stunden an Tag 1, 4, 7 DNR-Infusion von 60 mg /m ² KOF über 30 min an Tag 1 - 3 AraC-Infusion von 200 mg/m ² KOF kontinuierlich an Tag 1 - 7	1 Zyklus	7 pro Zyklus 3 (GO) 3 (DNR) 7 (AraC)
		<u>Konsolidierungstherapie</u> (0 - 2 Zyklen) ^a		
		Zyklen: GO-Infusion von 3 mg/m ² KOF (Max 5 mg/Dosis) über 2 Stunden an Tag 1 DNR-Infusion von 60 mg/m ² KOF über 30 min an Tag 1 (Zyklus 1) bzw. an Tag 1 und 2 (Zyklus 2) AraC-Infusion von 1 g/m ² KOF alle 12 Stunden an Tag 1 - 4	0 - 2 Zyklen	4 pro Zyklus 0 - 1 (GO) 0 - 2 (DNR) 0 - 4 (AraC)
Vergleichstherapie ^b	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
<p>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</p> <p>Quelle: (2, 10, 12)</p> <p>a: Patienten, die nach der Induktionsphase eine komplette Remission erreichen, wird eine anschließende Konsolidierungstherapie mit bis zu zwei Zyklen empfohlen (10). Nach der Induktionschemotherapie kann sich vor, während und nach der genannten Konsolidierungstherapie eine hämatopoetische SZT anschließen.</p>				

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
<p>b: GO ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens, dessen medizinischer Zusatznutzen nach § 35a Abs. 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V durch die Zulassung als belegt gilt. Eine zVT wird nicht bestimmt, da die Bewertung <i>per definitionem</i> auf der Zulassungsstudie beruht. Daher werden an dieser Stelle nur die Angaben des zu bewertenden Arzneimittels dargestellt.</p> <p>Abs.: Absatz; AML: Akute myeloische Leukämie; APL: Akute Promyelozytenleukämie; AraC: Cytarabin; CD: <i>Cluster of Differentiation</i>; DNR: Daunorubicin; g: Gramm; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GO: Gemtuzumab Ozogamicin; KOF: Körperoberfläche; m²: Quadratmeter; Max: Maximum; mg: Milligramm; min: Minute; SGB: Sozialgesetzbuch; SZT: Stammzelltransplantation; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe in Tabelle 3-12 bezieht sich auf die in Abschnitt 3.2 hergeleitete Zielpopulation „Patienten ab 15 Jahren mit nicht vorbehandelter, neu diagnostizierter CD33-positiver AML, ausgenommen APL“. Die Zielpopulation entspricht der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

Gemtuzumab Ozogamicin

Die Angaben zur Therapie mit Gemtuzumab Ozogamicin wurden der Fachinformation von MYLOTARG[®] entnommen (10).

Die Therapie mit Gemtuzumab Ozogamicin ist indiziert als Kombinationstherapie mit Daunorubicin und Cytarabin zur Behandlung von Patienten ab 15 Jahren mit nicht vorbehandelter, neu diagnostizierter CD33-positiver AML, ausgenommen APL. Es wird empfohlen, dass im Rahmen der Induktionstherapie an den Tagen 1, 4 und 7 über einen Zeitraum von zwei Stunden eine Dosis von 3 mg/m² KOF, jedoch nicht mehr als insgesamt 5 mg, infundiert wird. MYLOTARG[®] sollte während einer zweiten Induktionstherapie nicht verabreicht werden. Dies entspricht maximal drei Behandlungstagen pro Jahr in der Induktionstherapie für Patienten mit einer nicht vorbehandelten, neu diagnostizierten CD33-positiven AML.

Es wird bei Patienten empfohlen, die nach der Induktion eine komplette Remission erreichen, bis zu zwei Konsolidierungszyklen durchzuführen, bei denen jeweils am Tag 1 ebenfalls über einen Zeitraum von zwei Stunden eine Dosis von 3 mg/m² KOF, jedoch nicht mehr als insgesamt 5 mg, infundiert wird. Dies entspricht demnach insgesamt maximal zwei weiteren Behandlungstagen pro Jahr.

Dabei ist, neben der Behandlung mit Gemtuzumab Ozogamicin, in der Induktionsphase die Verabreichung von 60 mg/m² KOF Daunorubicin an den Tagen 1 bis 3 sowie 200 mg/m² KOF Cytarabin an den Tagen 1 bis 7 je Zyklus indiziert. Zur Konsolidierung wird die Behandlung mit 60 mg/m² KOF Daunorubicin an Tag 1 (Zyklus 1) bzw. an Tag 1 bis 2 (Zyklus 2) und 1 g/m² KOF Cytarabin alle zwölf Stunden an den Tagen 1 bis 4 empfohlen.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-12). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-13: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
GO in Kombination mit DNR und AraC	Patienten ab 15 Jahren mit nicht vorbehandelter, neu diagnostizierter CD33-positiver AML, ausgenommen APL	<u>Induktionstherapie</u> (1 Zyklus)	
		Zyklen	7: 3 (GO) 3 (DNR) 7 (AraC)
		<u>Konsolidierungstherapie</u> (0 - 2 Zyklen) ^a	
		Zyklen	0 - 8: 0 - 2 (GO) 0 - 3 (DNR) 0 - 8 (AraC)
		<u>Insgesamt</u> (1 Induktionszyklus, 0 - 2 Konsolidierungszyklen ^a)	
Zyklen	7 - 15: 3 - 5 (GO) 3 - 6 (DNR) 7 - 15 (AraC)		
Vergleichstherapie ^b	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
<p>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</p> <p>Quelle: (2, 10, 12)</p> <p>a: Patienten, die nach der Induktionsphase eine komplette Remission erreichen, wird eine anschließende Konsolidierungstherapie mit bis zu zwei Zyklen empfohlen (10). Nach der Induktionschemotherapie kann sich vor, während und nach der genannten Konsolidierungstherapie eine hämatopoetische SZT anschließen.</p> <p>b: GO ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens, dessen medizinischer Zusatznutzen nach § 35a Abs. 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V durch die Zulassung als belegt gilt. Eine zVT wird nicht bestimmt, da die Bewertung <i>per definitionem</i> auf der Zulassungsstudie beruht. Daher werden an dieser Stelle nur die Angaben des zu bewertenden Arzneimittels dargestellt.</p> <p>Abs.: Absatz; AML: Akute myeloische Leukämie; APL: Akute Promyelozytenleukämie; AraC: Cytarabin; CD: Cluster of Differentiation; DNR: Daunorubicin; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GO: Gemtuzumab Ozogamicin; SGB: Sozialgesetzbuch; SZT: Stammzelltransplantation; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie</p>			

Die Zielpopulation *Patienten ab 15 Jahren mit nicht vorbehandelter, neu diagnostizierter CD33-positiver AML, ausgenommen APL*, entspricht der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

Die Anzahl der Behandlungstage pro Patient pro Jahr wurde basierend auf der Fachinformation zu Gemtuzumab Ozogamicin (10) wie folgt berechnet:

Im Rahmen des einmaligen Induktionszyklus wird empfohlen, Gemtuzumab Ozogamicin an drei Tagen (Tag 1, 4 und 7) zu verabreichen. Wenn die Voraussetzungen für eine Konsolidierung (maximal zwei Zyklen) gegeben sind, so wird die Gabe von Gemtuzumab Ozogamicin jeweils an einem Tag (Tag 1) empfohlen. Bestimmend für die Anzahl der Behandlungstage insgesamt ist jedoch die Kombinationstherapie mit Cytarabin, welche im Induktionszyklus an sieben Tagen kontinuierlich (Tag 1 bis 7) und im Rahmen von maximal zwei Konsolidierungszyklen an jeweils vier Tagen ($2 \times \text{Tag 1 bis 4} = 8 \text{ Tage}$) erfolgt. Es ergibt sich eine Anzahl von maximal 15 Behandlungstagen und eine Spanne von sieben bis 15 Behandlungstagen.

Die Behandlung mit Gemtuzumab Ozogamicin erfolgt aufgrund der Verabreichung als Kombinationstherapie mit Daunorubicin und Cytarabin, in Form einer kontinuierlichen Behandlung bzw. einer Gabe alle zwölf Stunden als Infusion, stationär.

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in DDD (Defined Daily Dose) an, d.h. Anzahl DDDs pro Jahr. Zusätzlich ist die festgelegte bzw. den Berechnungen zugrundeliegende Maßeinheit der jeweiligen DDD (z. B. 10 mg) anzugeben. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-14: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes) ^a
GO in Kombination mit DNR und AraC	Patienten ab 15 Jahren mit nicht vorbehandelter, neu diagnostizierter CD33-positiver AML, ausgenommen APL	<u>Induktionstherapie</u> (1 Zyklus) ^b		
		3 (GO)	Tag 1, 4, 7 3 mg/m ² KOF (Max 5 mg ^c)	Max 15 mg GO ^{c,d,e} (Max 9 mg/m ² KOF)
		3 (DNR)	Tag 1 - 3 60 mg/m ² KOF	340,2 mg DNR ^{d,e} (180 mg/m ² KOF)
		7 (AraC)	Tag 1 - 7 200 mg/m ² KOF	2,646 g AraC ^{d,e} (1,4 g/m ² KOF)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes) ^a
		<u>Konsolidierung</u> (0 - 2 Zyklen) ^g		
		0 - 2 (GO)	Tag 1 (ggf. beide Zyklen) 3 mg/m ² KOF (Max 5 mg ^c)	0 - Max 10 mg GO ^{c,d,e} (0 - Max 6 mg/m ² KOF)
		0 - 3 (DNR)	Tag 1 (ggf. beide Zyklen) 60 mg/m ² KOF Tag 2 (ggf. nur Zyklus 2) 60 mg/m ² KOF	0 - 340,2 mg DNR ^{d,e} (0 – 180 mg/m ² KOF)
		0 - 8 (AraC)	Tag 1 - 4, alle 12 Stunden (ggf. beide Zyklen) 1 g/m ² KOF	0 - 30,24 g AraC ^{d,e} (0 – 16 g/m ² KOF)
		<u>Insgesamt</u> (1 Induktionszyklus, 0 - 2 Konsolidierungszyklen ^g)		
		7 - 15:		
		3 - 5 (GO)	3 mg/m ² KOF (1×/Tag) (Max 5 mg ^c)	Max 15 - 25 mg GO ^{c,d,e}
		3 - 6 (DNR)	60 mg/m ² KOF (1×/Tag)	340,2 - 680,4 mg DNR ^{d,e}
		7 - 15 (AraC)	200 mg/m ² KOF (1×/Tag) - 1 g/m ² KOF (2×/Tag)	2,646 - 32,65 g AraC ^{d,e}
Vergleichstherapie ^h	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
<p>Quelle: (2, 10, 12)</p> <p>a: Zum Stand der Dossier Einreichung war noch keine DDD zu GO offiziell verfügbar. Für DNR und AraC sind keine DDD etabliert, da diese antineoplastischen Wirkstoffe hoch patientenindividuell und innerhalb einer breiten Spanne an Dosierungen angewendet werden (7).</p> <p>b: Patienten, die nach dem ersten Induktionszyklus keine komplette Remission erreichen, können einen weiteren Therapiezyklus mit DNR und AraC erhalten, jedoch wird den Patienten zu diesem weiteren Induktionszyklus kein GO beigefügt (10).</p> <p>c: Ab einer KOF von 1,67 m² ist die maximale Dosierung pro Gabe von 5 mg GO erreicht (10). Bei einer Berechnung des Verbrauchs pro Patient basierend auf einer durchschnittlichen KOF von 1,89 m² werden daher maximal 5 mg pro Gabe berücksichtigt.</p> <p>d: Im weiteren Verlauf wird der Verbrauch an Einzeldosis-DFL inkl. Verwurf unter Berücksichtigung der verfügbaren DFL von GO, DNR und AraC, sowie der Haltbarkeit nach Rekonstitution/Herstellung der parenteralen Lösung, herangezogen (siehe Begründungstext zu dieser Tabelle).</p> <p>e: Der Berechnung wird eine durchschnittliche KOF von 1,89 m², errechnet nach der Dubois und Dubois Formel (5), zugrunde gelegt (Angaben des durchschnittlichen Körpergewichtes und der Körpergröße basieren auf dem Mikrozensus 2013 (4)).</p> <p>f: Durchschnittswert gemäß ALFA-0701-Studie (11).</p>				

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes) ^a
<p>g: Patienten, die nach der Induktionsphase eine komplette Remission erreichen, wird eine anschließende Konsolidierungstherapie mit bis zu zwei Zyklen empfohlen (10). Nach der Induktionstherapie kann sich vor, während und nach der genannten Konsolidierungstherapie eine hämatopoetische SZT anschließen.</p> <p>h: GO ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens, dessen medizinischer Zusatznutzen nach § 35a Abs. 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V durch die Zulassung als belegt gilt. Eine zVT wird nicht bestimmt, da die Bewertung <i>per definitionem</i> auf der Zulassungsstudie beruht. Daher werden an dieser Stelle nur die Angaben des zu bewertenden Arzneimittels dargestellt.</p> <p>Abs.: Absatz; AML: Akute myeloische Leukämie; APL: Akute Promyelozytenleukämie; AraC: Cytarabin; CD: <i>Cluster of Differentiation</i>; DDD: <i>Daily Defined Dose</i>; DFL: Durchstechflasche; DNR: Daunorubicin; g: Gramm; ggf.: Gegebenenfalls; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GO: Gemtuzumab Ozogamicin; KOF: Körperoberfläche; m²: Quadratmeter; mg: Milligramm; Max: Maximum; mg: Milligramm; SGB: Sozialgesetzbuch; SZT: Stammzelltransplantation; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Der Verbrauch von Gemtuzumab Ozogamicin wurde auf Basis der Angaben in der Fachinformation berechnet, da eine DDD hierzu aufgrund der kürzlich erteilten Zulassung noch nicht im ATC-Index von 2018 aufgeführt ist (10). Für Daunorubicin und Cytarabin sind keine DDD etabliert, da diese antineoplastischen Wirkstoffe hoch patientenindividuell und innerhalb einer breiten Spanne an Dosierungen angewendet werden (7).

Für Arzneimittel, die nach KOF patientenindividuell dosiert werden, wird die KOF über die Formel nach Dubois und Dubois [$\text{Körpergewicht (in kg)}^{0,425} \times \text{Körpergröße (in cm)}^{0,725} \times 0,007184$] berechnet (5). Dabei wurden die Angaben des Mikrozensus 2013 zur Ermittlung der durchschnittlichen Körpergröße (172 cm) und des Körpergewichts herangezogen (4). Basierend auf diesen Angaben ergibt sich eine durchschnittliche KOF von 1,89 m².

Gemtuzumab Ozogamicin

Gemäß Fachinformation von Gemtuzumab Ozogamicin wird empfohlen, dass die Patienten pro Dosis mit 3 mg Gemtuzumab Ozogamicin/m² KOF, jedoch mit nicht mehr als insgesamt 5 mg pro Dosis behandelt werden (10). Durchschnittlich wurden im Rahmen der ALFA-0701-Studie im Induktionszyklus 14,51 mg Gemtuzumab Ozogamicin pro Patient verabreicht, dies entspricht umgerechnet 2,9 Durchstechflaschen (DFL) [14,51 mg/(5 mg/DFL)]. Pro Konsolidierungszyklus wurden jeweils 4,95 mg Gemtuzumab Ozogamicin pro Patient verabreicht, dies entspricht bei Berücksichtigung der Anteile an Patienten die eine Konsolidierungstherapie (ca. 70 %) bzw. zwei Konsolidierungstherapien (ca. 50 %) erhalten, umgerechnet jeweils 0,7 DFL [4,95 mg/(5 mg/DFL) × 70 %] bzw. 0,5 DFL [4,95 mg/(5 mg/DFL) × 50 %], d. h. in der Summe in der Konsolidierungsphase durchschnittlich 1,2 DFL (11). Ab einer KOF von 1,67 m² ist die maximale Dosierung pro Gabe von 5 mg GO erreicht (10). Bei einer Berechnung des Verbrauchs pro Patient basierend auf einer durchschnittlichen KOF von 1,89 m² werden daher maximal 5 mg pro Gabe, d. h. pro Behandlungstag eine DFL pro Patient, berücksichtigt (Tabelle 3-15). Da die Patienten während der Induktionsphase an drei Tagen und bei Patienten, die nach der Induktionstherapie eine komplette Remission erreichen, in der Konsolidierungsphase an maximal zwei Tagen mit Gemtuzumab Ozogamicin behandelt werden, beträgt der Jahrestherapieverbrauch an Gemtuzumab Ozogamicin pro Patient maximal 15 bis 25 mg. Dies entspricht drei bis maximal fünf DFL (Tabelle 3-15).

Da nicht alle Patienten die maximale Anzahl an Konsolidierungszyklen erhalten (Konsolidierungszyklus 1: ca. 70 %, Konsolidierungszyklus 2: ca. 50 %) liegt der Jahresverbrauch im Mittel bei 20,41 mg, dies entspricht umgerechnet 4,1 DFL [20,41 mg/(5 mg/DFL)] pro Patient (11).

Die Anzahl der zu verabreichenden DFL pro Zyklus ist in Tabelle 3-15 dargestellt.

Tabelle 3-15: Übersicht zum Verbrauch von Gemtuzumab Ozogamicin pro Zyklus pro Patient in mg und in DFL

Zyklus	Verbrauch GO (Spanne)	
	Menge	Menge
Induktion (1 Zyklus) ^a	Max 15 mg	3 DFL
Konsolidierung (0-2 Zyklen) ^b	0 - Max 10 mg	0 - 2 DFL
Insgesamt	Max 15 - 25 mg	3 - 5 DFL
Quelle: (10, 11)		
a: Patienten, die nach dem ersten Induktionszyklus keine komplette Remission erreichen, können einen weiteren Therapiezyklus mit Daunorubicin und Cytarabin erhalten, jedoch wird den Patienten zu diesem weiteren Induktionszyklus kein Gemtuzumab Ozogamicin beigelegt (10).		
b: Patienten, die nach der Induktionsphase eine komplette Remission erreichen, wird eine anschließende Konsolidierungstherapie mit bis zu zwei Zyklen empfohlen (10). Nach der Induktionschemotherapie kann sich vor, während und nach der genannten Konsolidierungstherapie eine hämatopoetische SZT anschließen. Das heißt nicht alle Patienten erhalten die maximale Anzahl an Konsolidierungszyklen.		
DFL: Durchstechflasche; GO: Gemtuzumab Ozogamicin; Max: Maximum; mg: Milligramm; SZT: Stammzelltransplantation		

Kombination mit Daunorubicin

Gemäß Fachinformation von Gemtuzumab Ozogamicin wird empfohlen, dass die Patienten im Rahmen der Induktion und Konsolidierung mit 60 mg Daunorubicin/m² KOF/Tag, behandelt werden (10). Dies entspricht bei einer durchschnittlichen KOF von 1,89 m² einer Dosis von 113,4 mg Daunorubicin pro Dosis. Unter Berücksichtigung des Verwurfs entspricht dies sechs DFL à 20 mg pro Gabe. Da die Patienten während der Induktionsphase an drei Tagen und bei Patienten, die nach der Induktionstherapie eine komplette Remission erreichen, in nachfolgenden Konsolidierungsphasen (maximal zwei) an maximal drei Tagen mit Daunorubicin behandelt werden, beträgt der Jahrestherapieverbrauch an Daunorubicin pro Patient 340,2 bis 680,4 mg. Dies entspricht 18 bis 36 DFL à 20 mg.

Kombination mit Cytarabin

Gemäß Fachinformation von Gemtuzumab Ozogamicin wird empfohlen, dass die Patienten im Rahmen der Induktion mit 200 mg Cytarabin/m² KOF/Tag behandelt werden (10). Dies entspricht bei einer durchschnittlichen KOF von 1,89 m² einer Dosis von 378 mg Cytarabin pro Dosis. Unter Berücksichtigung des Verwurfs entspricht dies einer DFL à 1 g pro Gabe. Im Rahmen der Konsolidierung (maximal zwei Zyklen) wird eine Behandlung mit 1 g/m² KOF alle zwölf Stunden, d. h. zweimal pro Tag, empfohlen. Dies entspricht bei einer durchschnittlichen KOF von 1,89 m² einer Dosis von 1,89 g Cytarabin pro Dosis und 3,78 g pro Tag. Unter Berücksichtigung des Verwurfs entspricht dies einer DFL à 2 g pro Gabe bzw. zwei DFL à 2 g pro Tag. Da die Patienten während der Induktionsphase an sieben Tagen und bei Patienten, die nach der Induktionstherapie eine komplette Remission erreichen, in nachfolgenden Konsolidierungsphasen an maximal acht Tagen mit Cytarabin behandelt werden, beträgt der Jahrestherapieverbrauch an Cytarabin pro Patient 2,646 bis 30,24 g. Dies entspricht sieben DFL à 1 g bis 23 DFL (zusammengesetzt aus sieben DFL à 1 g und 16 DFL à 2 g).

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-16 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-16: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)			Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
GO in Kombination mit DNR und AraC	GO 5 mg Pulver (1 DFL)	PZN: 13906222	12.963,94	12.225,07
	DNR 20 mg Pulver (1 DFL)	PZN: 3197428	34,86	30,47
	AraC 1 g Lösung (1 DFL)	PZN: 10014078	43,88	40,55
	AraC 2 g Lösung (1 DFL)	PZN: 10014084	76,73	71,84
Vergleichstherapie ^a	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
<p>Quelle: (9) Stand: 04.06.2018</p> <p>a: GO ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens, dessen medizinischer Zusatznutzen nach § 35a Abs. 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V durch die Zulassung als belegt gilt. Eine zVT wird nicht bestimmt, da die Bewertung <i>per definitionem</i> auf der Zulassungsstudie beruht. Daher werden an dieser Stelle nur die Angaben des zu bewertenden Arzneimittels dargestellt.</p> <p>Abs.: Absatz; AraC: Cytarabin; DFL: Durchstechflasche; DNR: Daunorubicin; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GO: Gemtuzumab Ozogamicin; mg: Milligramm; PZN: Pharmazentralnummer; SGB: Sozialgesetzbuch; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Apothekenverkaufspreise und Rabatte wurden der Lauer-Taxe entnommen (Stand: 04.06.2018).

Derzeit ist von Gemtuzumab Ozogamicin (MYLOTARG®) eine Packungsgröße (Einzeldosis-DFL) mit einer Wirkstärke von 5 mg/DFL auf dem Markt. Diese ist somit als die wirtschaftlichste Packungsgröße für die Berechnungen heranzuziehen. Der Apothekenabgabepreis für MYLOTARG® beträgt 12.963,94 Euro pro Einzeldosis-DFL à 5 mg. Nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte resultieren Kosten in Höhe von 12.225,07 Euro pro Einzeldosis-DFL à 5 mg Gemtuzumab Ozogamicin (Tabelle 3-17).

Derzeit ist von Daunorubicin (DAUNOBLASTIN®) eine Packungsgröße (Einzeldosis-DFL) mit einer Wirkstärke von 20 mg/DFL auf dem Markt. Diese ist somit als die wirtschaftlichste Packungsgröße für die Berechnungen heranzuziehen. Der Apothekenabgabepreis für DAUNOBLASTIN® beträgt 34,86 Euro pro Einzeldosis-DFL à 20 mg. Es resultieren Kosten von Daunorubicin (DAUNOBLASTIN®) nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Höhe von 30,47 Euro pro Einzeldosis-DFL à 20 mg Daunorubicin (Tabelle 3-17).

Von Cytarabin (CYTARABIN Accord®) sind u. a. Packungsgrößen (jeweils Einzeldosis-DFL) mit Wirkstärken von 1 g/DFL und 2 g/DFL für die weiteren Berechnungen bzgl. einer wirtschaftlichsten Packungsgröße heranzuziehen. Der Apothekenabgabepreis für CYTARABIN Accord® beträgt 43,88 Euro pro DFL à 1 g Cytarabin sowie 76,73 Euro pro DFL à 2 g Cytarabin. Es resultieren Kosten von Cytarabin (CYTARABIN Accord®) nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Höhe von 40,55 Euro pro DFL à 1 g Cytarabin bzw. 71,84 Euro pro DFL à 2 g Cytarabin (Tabelle 3-17).

Tabelle 3-17: Angewandte Rabatte bei der Berechnung der Kosten von Gemtuzumab Ozogamicin, Daunorubicin und Cytarabin nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte

Präparat/Preiszusammensetzung	Kosten in Euro
Gemtuzumab Ozogamicin (MYLOTARG®) 5 mg DFL	
Apothekenabgabepreis (AAP) inkl. MwSt.	12.963,94
Herstellerrabatt ^a	-737,10
Apothekenabschlag ^b	-1,77
AAP abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte	<u>12.225,07</u>
Daunorubicin (DAUNOBLASTIN®) 20 mg DFL	
AAP inkl. MwSt.	34,86
Herstellerrabatt ^c	-2,62 (1,32 + 1,30)
Apothekenabschlag ^b	-1,77
AAP abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte	<u>30,47</u>

Präparat/Preiszusammensetzung	Kosten in Euro
Cytarabin (CYTARABIN Accord®) 1 g DFL	
AAP inkl. MwSt.	43,88
Herstellerrabatt ^c	-1,56
Apothekenabschlag ^b	-1,77
AAP abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte	<u>40,55</u>
Cytarabin (CYTARABIN Accord®) 2 g DFL	
AAP inkl. MwSt.	76,73
Herstellerrabatt ^c	-3,12
Apothekenabschlag ^b	-1,77
AAP abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte	<u>71,84</u>
a: 7 % auf den Herstellerabgabepreis nach § 130a Abs. 1 SGB V (14. SGB V-Änderungsgesetz). b: Nach § 129 Abs. 2 SGB V, sowie § 130 Abs. 1 Satz 2 SGB V. c: Angabe gemäß Lauer-Taxe. AAP: Apothekenabgabepreis; Abs.: Absatz; DFL: Durchstechflasche; g: Gramm; inkl.: Inklusiv; mg: Milligramm; MwSt.: Mehrwertsteuer; SGB: Sozialgesetzbuch	

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Gemäß der Fachinformation zu Gemtuzumab Ozogamicin fallen bei der Therapie mit diesem Wirkstoff in Kombination mit Daunorubicin und Cytarabin zusätzliche GKV-Leistungen in Form der Herstellung parenteraler Lösungen an (2, 10, 12). Diese zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen sind in Tabelle 3-18 pro Behandlungszyklus dargestellt.

Die Behandlung mit Gemtuzumab Ozogamicin erfolgt aufgrund der Verabreichung als Kombinationstherapie mit Daunorubicin und Cytarabin – in Form einer kontinuierlichen Behandlung bzw. Gabe alle zwölf Stunden als Infusion – stationär.

Gemäß den tragenden Gründen zum Beschluss der Nutzenbewertung von Blinatumomab werden folgend nur GKV-Leistungen berücksichtigt, die „[...] *entsprechend der Fach- und Gebrauchsinformation regelhafte Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen [...]*“, zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der Vergleichstherapie aufweisen. Es werden wie vom G-BA dargelegt, „[...] *nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Ärztliche Behandlungskosten, Krankenhauskosten, für die Applikation des Arzneimittels (z. B. Infusionsbehältnisse, Infusionsbestecke), für die Kontrolle des Behandlungserfolgs bzw. des Krankheitsverlaufs, sowie für Routineuntersuchungen (z. B. regelhafte Laborleistungen wie z. B. Blutbildbestimmungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Anwendungen im Verlauf einer onkologischen Behandlung hinausgehen) anfallende Kosten sowie ärztliche Honorarleistungen werden nicht berücksichtigt.*“ (6).

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 parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern ^a	<u>Induktion (1 Zyklus)</u>	
			3 je Zyklus (GO)	3
			<u>Konsolidierung (0 - 2 Zyklen)^b</u>	
			1 je Zyklus (GO)	0 - 2
			<u>Insgesamt</u> (1 Induktionszyklus, 0 - 2 Konsolidierungszyklen ^b)	
3 - 1 je Zyklus (GO)	3 - 5			

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
		Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung ^a	<u>Induktion (1 Zyklus)</u>	
			3 je Zyklus (DNR) + 7 je Zyklus (AraC)	10
			<u>Konsolidierung (0 - 2 Zyklen)^b</u>	
			1 je Zyklus (1. Zyklus DNR) - 2 je Zyklus (2. Zyklus DNR) + 8 je Zyklus (AraC)	0 - 11
			<u>Insgesamt</u> (1 Induktionszyklus, 0 - 2 Konsolidierungszyklen ^b)	
				10 - 21
Vergleichstherapie ^c	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
<p>Quelle: (2, 8, 10, 12)</p> <p>a: Sonstige Kosten.</p> <p>b: Patienten, die nach der Induktionsphase eine komplette Remission erreichen, wird eine anschließende Konsolidierungstherapie mit bis zu zwei Zyklen empfohlen (10). Nach der Induktionstherapie kann sich vor, während und nach der genannten Konsolidierungstherapie eine hämatopoetischen SZT anschließen.</p> <p>c: GO ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens, dessen medizinischer Zusatznutzen nach § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V durch die Zulassung als belegt gilt. Eine zVT wird nicht bestimmt, da die Bewertung <i>per definitionem</i> auf der Zulassungsstudie beruht. Daher werden an dieser Stelle nur die Angaben des zu bewertenden Arzneimittels dargestellt.</p> <p>AML: Akute myeloische Leukämie; APL: Akute Promyelozytenleukämie; AraC: Cytarabin; CD: <i>Cluster of Differentiation</i>; DNR: Daunorubicin; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GO: Gemtuzumab Ozogamicin; SGB: Sozialgesetzbuch; SZT: Stammzelltransplantation; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-18 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Die Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe in Tabelle 3-18 bezieht sich auf die in Abschnitt 3.2 hergeleitete Zielpopulation Patienten ab 15 Jahren mit nicht vorbehandelter, neu diagnostizierter CD33-positiver AML, ausgenommen APL. Die Zielpopulation entspricht der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

Die in Tabelle 3-18 angegebene Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen durch die Anwendung von Gemtuzumab Ozogamicin orientiert sich an den Angaben der Fachinformationen (2, 10, 12).

Sonstige Kosten

Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern

Bei Gemtuzumab Ozogamicin handelt es sich um ein Präparat mit monoklonalen Antikörpern (10). Für die Herstellung parenteraler Zubereitungen mit monoklonalen Antikörpern ist gemäß Anlage 3 der Hilfstaxe pro applikationsfertiger Einheit ein Zuschlag von 71,00 Euro abrechnungsfähig (8).

Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung

Bei Gemtuzumab Ozogamicin handelt es sich um ein Präparat, das in Kombination mit Daunorubicin und Cytarabin verabreicht wird (10). Für die Herstellung parenteraler Zubereitungen mit Zytostatika ist gemäß Anlage 3 der Hilfstaxe pro applikationsfertiger Einheit ein Zuschlag von 81,00 Euro abrechnungsfähig (8).

Prämedikation

Um infusionsbedingten Reaktionen vorzubeugen wird in der Fachinformation vor der Gabe von Gemtuzumab Ozogamicin eine Prämedikation mit Kortikosteroiden, Antipyretika und Antihistaminika empfohlen. Die Arzneimittel und deren Dosierungen werden nicht näher spezifiziert, sodass auf Basis der Fachinformation keine weiteren GKV-Leistungen hierzu berechnet werden können.

Für Patienten mit Hyperleukozytose (Leukozytenzahl $\geq 30.000/\text{mm}^3$) wird vor der ersten Dosis eine zytoreduktive Therapie mittels Leukapherese, oralem Hydroxycarbamid oder Cytarabin mit oder ohne Hydroxycarbamid zur Reduktion der Anzahl weißer Blutkörperchen (WBK) empfohlen (10). Da ein Dosisregime in der Fachinformation nicht in Gänze vorgegeben wird und zudem nicht alle Patienten, die mit Gemtuzumab Ozogamicin behandelt werden, diese Prämedikation erhalten, wird an dieser Stelle von der Kostenberechnung der Prämedikation abgesehen.

Bei Patienten mit hoher Tumorlast werden vor Therapiebeginn eine Prämedikation zur Verringerung des Harnsäurespiegels und eine adäquate Hydratation empfohlen (10).

Es ist nicht auszuschließen, dass die Prämedikationskosten im Versorgungsalltag die Kosten der zusätzlichen GKV-Leistungen erhöhen. Da die Kosten der Prämedikationen an dieser Stelle nicht auf Grundlage der Fachinformation berechnet werden können, ist davon auszugehen, dass der berechnete Gesamtwert der zusätzlichen GKV-Leistungen potenziell eine Unterschätzung darstellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-19 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-18 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern ^{a,b}	71,00
Herstellung einer parenteralen Lösung mit Zytostatika ^{a,b}	81,00
Quelle: (8) a: Abrechnung über den „Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitung aus Stoffen“ (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) Anlage 3 Teil 2 Nr.6. b: Sonstige Kosten. GKV: Gesetzliche Krankenversicherung	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-19 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Hilfstaxe

Für die Herstellung monoklonaler Antikörper ist gemäß Anlage 3 der Hilfstaxe pro applikationsfertiger Einheit einer parenteralen Zubereitung mit monoklonalen Antikörpern ein Zuschlag von 71,00 Euro abrechnungsfähig. Für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit Zytostatika beträgt der abrechnungsfähige Zuschlag 81,00 Euro (8).

Geben Sie in Tabelle 3-20 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-18 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-19 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-10 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-11 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

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)

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
GO in Kombination mit DNR und AraC	Patienten ab 15 Jahren mit nicht vorbehandelter, neu diagnostizierter CD33-positiver AML, ausgenommen APL	<u>Induktion (1 Zyklus)</u>		
		Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (GO) ^a	GO 213,00	Stationär 302.460,00 - 413.859,00
				Ambulant 0,00 - 0,00
		Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (DNR, AraC) ^a	DNR und AraC 810,00	Stationär 1.150.200,00 - 1.573.830,00
				Ambulant 0,00 - 0,00
		<u>Konsolidierung (0 - 2 Zyklen)^b</u>		
		Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (GO) ^a	GO 0,00 - 142,00	Stationär 0,00 - 275.906,00
				Ambulant 0,00 - 0,00
		Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (DNR, AraC) ^a	DNR und AraC 0,00 - 891,00	Stationär 0,00 - 1.731.213,00
				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
		Insgesamt (1 Induktionszyklus, 0 - 2 Konsolidierungszyklen ^b)		
			GO 213,00 - 355,00 + DNR und AraC 810,00 - 1.701,00 = 1.023,00 - 2.056,00	Stationär GO 302.460,00 - 689.765,00 + DNR und AraC 1.150.200,00 - 3.305.043,00 = 1.452.660,00 - 3.994.808,00
				Ambulant 0,00 - 0,00
Vergleichstherapie ^c	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
<p>Quelle: (2, 8, 10, 12)</p> <p>a: Sonstige Kosten.</p> <p>b: Patienten, die nach der Induktionsphase eine komplette Remission erreichen, wird eine anschließende Konsolidierungstherapie mit bis zu zwei Therapiezyklen empfohlen (10). Nach der Induktionstherapie kann sich vor, während und nach der genannten Konsolidierungstherapie eine hämatopoetischen SZT anschließen.</p> <p>c: GO ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens, dessen medizinischer Zusatznutzen nach § 35a Abs. 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V durch die Zulassung als belegt gilt. Eine zVT wird nicht bestimmt, da die Bewertung <i>per definitionem</i> auf der Zulassungsstudie beruht. Daher werden an dieser Stelle nur die Angaben des zu bewertenden Arzneimittels dargestellt.</p> <p>Abs.: Absatz; AML: Akute myeloische Leukämie; APL: Akute Promyelozytenleukämie; AraC: Cytarabin; CD: <i>Cluster of Differentiation</i>; DNR: Daunorubicin; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GO: Gemtuzumab Ozogamicin; mg: Milligramm; SGB: Sozialgesetzbuch; SZT: Stammzelltransplantation; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie</p>				

Induktion

Es ergeben sich für die Induktionsphase pro Patient folgende Zusatzkosten:

- Gemtuzumab Ozogamicin:
3 × Herstellung einer parenteralen Lösung (Antikörper) × 71,00 Euro/Herstellung
= 213,00 Euro
- in Kombination mit Daunorubicin und Cytarabin:
10 × Herstellung einer parenteralen Lösung (Zytostatika) × 81,00 Euro/Herstellung
= 810,00 Euro.

Die Behandlung mit Gemtuzumab Ozogamicin erfolgt aufgrund der Verabreichung als Kombinationstherapie mit Daunorubicin und Cytarabin – in Form einer kontinuierlichen Behandlung bzw. Gabe alle zwölf Stunden als Infusion – stationär (gemäß Abschnitt 3.2.4 1.420 bis 1.943 GKV-Patienten) (2, 10, 12). Es ergeben sich für die stationäre Behandlung im Rahmen der Induktion Zusatzkosten von:

- Gemtuzumab Ozogamicin:
1.420 bis 1.943 Patienten × 213,00 Euro/Patient
= 302.460,00 bis 413.859,00 Euro
- in Kombination mit Daunorubicin und Cytarabin:
1.420 bis 1.943 Patienten × 810,00 Euro/Patient
= 1.150.200,00 bis 1.573.830,00 Euro.

Für den ambulanten Sektor fallen für keinen Patienten (null Patienten) abrechnungsfähige Kosten an (siehe Abschnitt 3.3.6 „Differenzierung nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich,,“).

Konsolidierung

Es ergeben sich für die Konsolidierungstherapie (null bis zwei Zyklen) pro Patient folgende Zusatzkosten:

- Gemtuzumab Ozogamicin:
0 bis 2 × Herstellung einer parenteralen Lösung (Antikörper) ×
71,00 Euro/Herstellung
= 0,00 bis 142,00 Euro
- in Kombination mit Daunorubicin und Cytarabin:
0 bis 11 Herstellung einer parenteralen Lösung (Zytostatika) × 81,00 Euro/Herstellung
= 0,00 bis 891,00 Euro.

Die Behandlung mit Gemtuzumab Ozogamicin erfolgt aufgrund der Verabreichung als Kombinationstherapie mit Daunorubicin und Cytarabin – in Form einer kontinuierlichen Behandlung bzw. Gabe alle zwölf Stunden als Infusion – stationär (gemäß Abschnitt 3.2.4 1.420 bis 1.943 GKV-Patienten) (2, 10, 12). Es ergeben sich für die stationäre Behandlung im Rahmen der Konsolidierungstherapie (null bis zwei Zyklen) Zusatzkosten von:

- Gemtuzumab Ozogamicin:
1.420 bis 1.943 Patienten × 0,00 bis 142,00 Euro/Patient
= 0,00 bis 275.906,00 Euro
- in Kombination mit Daunorubicin und Cytarabin:
1.420 bis 1.943 Patienten × 0,00 bis 891,00 Euro/Patient
= 0,00 bis 1.731.213,00 Euro.

Für den ambulanten Sektor fallen für keinen Patienten (null Patienten) abrechnungsfähige Kosten an (siehe Abschnitt 3.3.6 „Differenzierung nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich,,).

Insgesamt

Zusammengenommen fallen für die stationäre Behandlung mit Gemtuzumab Ozogamicin in Kombination mit Daunorubicin und Cytarabin für die Zielpopulation Zusatzkosten von

- Gemtuzumab Ozogamicin:
1.420 bis 1.943 Patienten × 213,00 bis 355,00 Euro/Patient
= 302.460,00 bis 689.765,00 Euro
- in Kombination mit Daunorubicin und Cytarabin:
1.420 bis 1.943 Patienten × 810,00 bis 1.701,00 Euro/Patient
= 1.150.200,00 bis 3.305.043,00 Euro

= **1.452.660,00 bis 3.994.808,00 Euro**

an.

Für den ambulanten Sektor fallen für keinen Patienten (null Patienten) abrechnungsfähige Kosten an (siehe Abschnitt 3.3.6 „Differenzierung nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich,,).

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-21 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.4, Tabelle 3-10, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-11) aus. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern soll in Form von Spannen ausgewiesen werden.

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 ^a
GO in Kombination mit DNR und AraC	Patienten ab 15 Jahren mit nicht vorbehandelter, neu diagnostizierter CD33-positiver AML, ausgenommen APL	<u>Induktion (1 Zyklus)</u>	
		<u>Arzneimittelkosten:</u> GO 36.675,21 + DNR und AraC 832,31 <u>Zusatzkosten:</u> GO 213,00 + DNR und AraC 810,00 = 38.530,52	Stationär GO 52.381.258,20 - 71.673.792,03 + DNR und AraC 2.332.080,20 - 3.191.008,33 = 54.713.338,40 - 74.864.800,36 Ambulant 0,00 - 0,00

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
		<p><u>Konsolidierung (0 - 2 Zyklen)^b</u></p> <p><u>Arzneimittelkosten:</u> GO 0,00 - 24.450,14 + DNR und AraC 0,00 - 1.697,90</p> <p><u>Zusatzkosten:</u> GO 0,00 - 142,00 + DNR und AraC 0,00 - 891,00 = 0,00 bis 27.181,04</p> <p><u>Insgesamt</u> (1 Induktionszyklus, 0 - 2 Konsolidierungszyklen^b)</p> <p>GO 36.888,21 - 61.480,35 + DNR und AraC 1.642,31 - 4.231,21 = 38.530,52 - 65.711,56</p>	<p>Stationär</p> <p>GO 0,00 - 47.782.528,02 + DNR und AraC 0,00 - 5.030.232,70 = 0,00 - 52.812.760,72</p> <p>Ambulant</p> <p>0,00 - 0,00</p> <p>Stationär</p> <p>GO 52.381.258,20 - 119.456.320,05 + DNR und AraC 2.332.080,20 - 8.221.241,03 = 54.713.338,40 - 127.677.561,08</p> <p>Ambulant</p> <p>0,00 - 0,00</p>
Vergleichstherapie ^c	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
<p>a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.4, Tabelle 3-10 sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-11 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.</p> <p>b: Patienten, die nach der Induktionsphase eine komplette Remission erreichen, wird eine anschließende Konsolidierungstherapie mit bis zu zwei Therapiezyklen empfohlen (10). Nach der Induktionschemotherapie kann sich vor, während und nach der genannten Konsolidierungstherapie eine hämatopoetische SZT anschließen.</p> <p>c: GO ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens, dessen medizinischer Zusatznutzen nach § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V durch die Zulassung als belegt gilt. Eine zVT wird nicht bestimmt, da die Bewertung <i>per definitionem</i> auf der Zulassungsstudie beruht. Daher werden an dieser Stelle nur die Angaben des zu bewertenden Arzneimittels dargestellt.</p> <p>AML: Akute myeloische Leukämie; APL: Akute Promyelozytenleukämie; AraC: Cytarabin; CD: <i>Cluster of Differentiation</i>; DNR: Daunorubicin; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GO: Gemtuzumab Ozogamicin; SGB: Sozialgesetzbuch; SZT: Stammzelltransplantation; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie</p>			

Induktion

Durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten ergeben sich für die Induktionsphase pro Patient folgende Arzneimittelkosten:

- Gemtuzumab Ozogamicin:
3 DFL à 5 mg Gemtuzumab Ozogamicin (MYLOTARG®) × 12.225,07 Euro/DFL

= 36.675,21 Euro
- in Kombination mit Daunorubicin und Cytarabin:
18 DFL à 20 mg Daunorubicin (DAUNOBLASTIN®) × 30,47 Euro/DFL
+
7 DFL à 1 g Cytarabin (CYTARABIN Accord®) × 40,55 Euro/DFL

= 832,31 Euro,

sowie als Zusatzkosten:

- Gemtuzumab Ozogamicin:
213,00 Euro
- in Kombination mit Daunorubicin und Cytarabin:
810,00 Euro.

Insgesamt entstehen im Rahmen der Induktionsphase für eine Behandlung mit Gemtuzumab Ozogamicin in Kombination mit Daunorubicin und Cytarabin demnach Jahrestherapiekosten pro Patient von 38.530,52 Euro.

Die Behandlung mit Gemtuzumab Ozogamicin erfolgt aufgrund der Verabreichung als Kombinationstherapie mit Daunorubicin und Cytarabin – in Form einer kontinuierlichen Behandlung bzw. Gabe alle zwölf Stunden als Infusion – stationär (gemäß Abschnitt 3.2.4 1.420 bis 1.943 GKV-Patienten) (2, 10, 12). Es ergeben sich für die stationäre Behandlung im Rahmen der Induktion Jahrestherapiekosten von:

- Gemtuzumab Ozogamicin:
1.420 bis 1.943 Patienten × (36.675,21 Euro + 213,00 Euro)/Patient
= 52.381.258,20 bis 71.673.792,03 Euro
- in Kombination mit Daunorubicin und Cytarabin:
1.420 bis 1.943 Patienten × (823,31 + 810,00 Euro)/Patient
= 2.332.080,20 bis 3.191.008,33 Euro.

D. h. insgesamt belaufen sich die Kosten für die Induktion im stationären Bereich für die Zielpopulation auf 54.713.338,40 bis 74.864.800,36 Euro.

Für den ambulanten Sektor fallen für keinen Patienten (null Patienten) abrechnungsfähige Kosten an (siehe Abschnitt 3.3.6 „Differenzierung nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich,,).

Konsolidierung

Durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten ergeben sich für die Konsolidierungstherapie (null bis zwei Zyklen) pro Patient folgende Arzneimittelkosten:

- Gemtuzumab Ozogamicin:
0 bis 2 DFL à 5 mg Gemtuzumab Ozogamicin (MYLOTARG®)
× 12.225,07 Euro/DFL
= 0,00 bis 24.450,14 Euro
- in Kombination mit Daunorubicin und Cytarabin:
0 bis 18 DFL à 20 mg Daunorubicin (DAUNOBLASTIN®) × 30,47 Euro/DFL
+
0 bis 16 DFL à 2 g Cytarabin (CYTARABIN Accord®) × 71,84 Euro/DFL
= 0,00 bis 1.697,90 Euro,

sowie als Zusatzkosten:

- Gemtuzumab Ozogamicin:
0,00 bis 142,00 Euro
- in Kombination mit Daunorubicin und Cytarabin:
0,00 bis 891,00 Euro.

Insgesamt entstehen im Rahmen der maximal zwei Konsolidierungszyklen für eine Behandlung mit Gemtuzumab Ozogamicin in Kombination mit Daunorubicin und Cytarabin demnach Jahrestherapiekosten pro Patient von 0,00 bis 27.181,04 Euro.

Die Behandlung mit Gemtuzumab Ozogamicin erfolgt aufgrund der Verabreichung als Kombinationstherapie mit Daunorubicin und Cytarabin – in Form einer kontinuierlichen Behandlung bzw. Gabe alle zwölf Stunden als Infusion – stationär (gemäß Abschnitt 3.2.4 1.420 bis 1.943 GKV-Patienten) (2, 10, 12). Es ergeben sich für die stationäre Behandlung im Rahmen der Konsolidierung Jahrestherapiekosten von:

- Gemtuzumab Ozogamicin:
1.420 bis 1.943 Patienten × 0,00 bis (24.450,14 + 142,00 Euro) Euro/Patient
= 0,00 bis 47.782.528,02 Euro
- in Kombination mit Daunorubicin und Cytarabin:
1.420 bis 1.943 Patienten × 0,00 bis (1.697,90 + 891,00 Euro)/Patient
= 0,00 bis 5.030.232,70 Euro

D. h. insgesamt belaufen sich die Kosten für die Konsolidierung im stationären Bereich für die Zielpopulation auf 0,00 bis 52.812.760,72 Euro.

Für den ambulanten Sektor fallen für keinen Patienten (null Patienten) abrechnungsfähige Kosten an (siehe Abschnitt 3.3.6 „Differenzierung nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich,,“).

Insgesamt

Zusammengenommen fallen für die stationäre Behandlung mit Gemtuzumab Ozogamicin in Kombination mit Daunorubicin und Cytarabin für die Zielpopulation Jahrestherapiekosten von

- Gemtuzumab Ozogamicin:
1.420 bis 1.943 Patienten × 36.888,21 bis 61.480,35 Euro/Patient
= 52.381.258,20 bis 119.456.320,05 Euro
 - in Kombination mit Daunorubicin und Cytarabin:
1.420 bis 1.943 Patienten × 1.642,31 bis 4.231,21 Euro/Patient
= 2.332.080,20 bis 8.221.241,03 Euro
- = 54.713.338,40 bis 127.677.561,08 Euro**

an.

Für den ambulanten Sektor fallen für keinen Patienten (null Patienten) abrechnungsfähige Kosten an (siehe Abschnitt 3.3.6 „Differenzierung nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich,,“).

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Für die nachfolgenden Angaben zu Versorgungsanteilen wird u. a. auf die Berechnungen und Annahmen aus den Abschnitten 3.2.4 und 3.2.5 Bezug genommen.

Patientengruppen mit Kontraindikation

Gemäß der aktuellen Fachinformation von Gemtuzumab Ozogamicin liegen im Anwendungsgebiet folgende Kontraindikationen vor (10):

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

In der Fachinformation von Gemtuzumab Ozogamicin wird die Häufigkeit der aufgeführten Kontraindikation nicht weiter spezifiziert und kann dadurch nicht quantifiziert werden. Darüber hinaus sind keine Daten für die Prävalenz von Patienten mit diesen Kontraindikationen vorhanden. Patienten, welche die aufgeführten Kontraindikationen aufweisen, sind *per se* nicht für eine Therapie mit Gemtuzumab Ozogamicin geeignet. Aussagen zum Anteil können daher nicht getroffen werden.

Patientenpräferenzen

Daten zu Präferenzen von Patienten mit nicht vorbehandelter, neu diagnostizierter CD33-positiver AML, ausgenommen APL, liegen nicht vor. Aussagen hierzu können daher nicht getroffen werden.

Therapieabbrüche

Daten zur Häufigkeit von Therapieabbrüchen unter einer Therapie mit Gemtuzumab Ozogamicin im Versorgungsalltag existieren nicht.

Marktanteile

Mit Gemtuzumab Ozogamicin steht erstmals ein zielgerichtetes Antikörper-Wirkstoff-Konjugat für Patienten ab 15 Jahren mit nicht vorbehandelter, neu diagnostizierter CD33-positiver AML, ausgenommen APL, zur Verfügung. Dennoch kann davon ausgegangen werden, dass nicht alle in Frage kommenden Patienten mit Gemtuzumab Ozogamicin behandelt werden. So ist zu erwarten, dass Patienten, bei denen *FLT3*-Mutationen diagnostiziert werden mit Midostaurin und nicht mit Gemtuzumab Ozogamicin behandelt werden.

Die Erstattung im stationären Sektor über Fallpauschalen (*Diagnosis-Related Groups*, DRG) ist im ersten Jahr unzureichend, da trotz des hierfür etablierten Verfahrens für neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden (NUB) die Erstattung aufgrund damit einhergehender zeitlicher Fristen erst ab dem zweiten Jahr Berücksichtigung findet. Dies hat Auswirkungen auf die Versorgungssituation bei Patienten mit nicht vorbehandelter, neu diagnostizierter CD33-positiver AML, ausgenommen APL. Es wird daher von einem tatsächlichen Marktanteil von 0 % im ersten Jahr nach Zulassung ausgegangen. Theoretisch ist, bei einer ausreichenden Erstattung im ersten Jahr durch ein entsprechend verhandeltes NUB-Entgelt zum Markteintritt, von einem Marktpotenzial von 10 % im stationären Sektor auszugehen. In den folgenden Jahren wird mit einem Versorgungsanteil von 20 % gerechnet. Für den ambulanten Sektor wird ein Versorgungsanteil von 0 % angenommen (siehe unten „*Differenzierung nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich*“).

Differenzierung nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich

Gemtuzumab Ozogamicin wird ausschließlich in Kombination mit einer intensiven Chemotherapiekombination (Daunorubicin und Cytarabin) appliziert (10). Basierend auf den in den Fachinformationen aufgeführten Informationen ist davon auszugehen, dass die Behandlung mit Gemtuzumab Ozogamicin immer stationär erfolgt. Für den ambulanten Sektor fallen keine abrechnungsfähigen Kosten an.

Da Gemtuzumab Ozogamicin nach dem Status der Zulassung und dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse immer zeitgleich mit beiden Kombinationspartnern, Daunorubicin und Cytarabin, angewendet werden muss, ist eine ausschließlich stationäre Behandlung geboten. Im Abschnitt 4.4 der Fachinformation von Cytarabin (CYTARABIN Accord®) unter der Überschrift „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ finden sich entsprechende Angaben:

„Cytarabin ist ein starkes Knochenmarksuppressivum. Bei Patienten mit bestehender arzneimittelinduzierter Knochenmarksuppression ist bei der Einleitung der Therapie daher Vorsicht geboten. Patienten, die dieses Arzneimittel erhalten, müssen unter engmaschiger ärztlicher Aufsicht stehen, und während der Induktionstherapie sollte täglich die Leukozyten- und Thrombozytenzahl kontrolliert werden. Nach dem Verschwinden der Blasten aus dem peripheren Blut sollten häufige Knochenmarkuntersuchungen stattfinden. Es sollten die notwendigen Einrichtungen zur Behandlung von möglicherweise letal verlaufenden Komplikationen der Knochenmarksuppression vorhanden sein (Infektionen aufgrund Granulozytopenie und anderen Schädigungen des Immunsystems, sowie durch Thrombozytopenie bedingte Blutungen). Unter Cytarabintherapie sind anaphylaktische Reaktionen aufgetreten. Es wurde ein Fall einer Anaphylaxie berichtet, der zu einem akuten Herz-Lungenstillstand führte und eine Reanimation erforderlich machte. Dies trat sofort nach der intravenösen Verabreichung von Cytarabin auf. [...] Vorsichtsmaßnahmen: Patienten unter Cytarabintherapie müssen engmaschig überwacht werden. Häufige Kontrollen der Thrombozyten- und Leukozytenzahl sind unabdingbar.“ (2).

Weiter führt die Gebrauchsinformation von Cytarabin (CYTARABIN Accord®) unter „3. Wie ist Cytarabin Accord Injektion anzuwenden?“ auf:

„Art der Verabreichung: Sie erhalten Cytarabin im Krankenhaus unter Aufsicht von Fachpersonal entweder als Infusion in eine Vene (durch einen Tropf) oder als Injektion in eine Vene oder unter die Haut (subkutan). [...]“ (1).

Laut der Fachinformation eines weiteren Cytarabin Präparates ist zudem konkret vermerkt „Die Behandlung mit ARA-cell® zur Induktion und Konsolidierung bei akuten Leukämien soll nur stationär unter Aufsicht von erfahrenen Onkologen erfolgen und bedarf einer sorgfältigen Überwachung. Regelmäßige Blutbildkontrollen sind erforderlich, ferner die Überwachung der Leber- und Nierenfunktion sowie der Serum-Harnsäure-Werte. Bei Patienten mit hohen Blastenzahlen oder ausgedehnten Tumormassen (Non-Hodgkin-Lymphome) ist eine Hyperurikämieprophylaxe zu empfehlen. Supportive Maßnahmen sollten zur Verfügung stehen.“ (13).

Auch in der Fachinformation zu Daunorubicin findet sich ein entsprechender Absatz, der die Gabe von Daunorubicin (DAUNOBLASTIN®) im stationären Bereich als notwendige Voraussetzung in der Induktionstherapie ansieht: „Ein stationärer Aufenthalt des Patienten ist im Rahmen einer Induktionstherapie zum Erreichen einer Remission notwendig.“ (12).

Darüber hinaus benötigen Patienten für die intravenöse Applikation der intensiven Induktions- und Konsolidierungschemotherapie einen zentralen Venenzugang, der in der Regel durch die temporäre Einlage eines mehrlumigen zentralvenösen Katheters geschaffen wird. Dies ermöglicht eine notwendige parallele Applikation verschiedener Infusionslösungen (z. B. Zytostatika, GO, kristalloide Infusionslösungen, Antiemetika) und vermeidet gefürchtete Komplikationen wie Paravasate. Solche Kathetersysteme sind aufgrund der notwendigen pflegerischen Versorgung, der notwendigen Hygienemaßnahmen sowie der fehlenden Dislokationssicherung ausschließlich in einem stationären Setting nutzbar (3).

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Gegenüber den dargestellten maximalen Jahrestherapiekosten für den stationären Sektor im Abschnitt 3.3.5 werden in der Versorgungsrealität deutlich geringere Gesamtkosten erwartet.

Die Therapiekosten für den Abschnitt 3.3.5 wurden für alle Patienten mit nicht vorbehandelter, neu diagnostizierter CD33-positiver AML, ausgenommen APL, berechnet, die voraussichtlich mit Gemtuzumab Ozogamicin behandelt werden können (Zielpopulation).

Da aus den oben aufgeführten Aspekten jedoch abgeleitet werden kann, dass im deutschen Versorgungskontext nur ein Teil der Patienten der GKV-Zielpopulation eine Behandlung mit Gemtuzumab Ozogamicin erhält, ist davon auszugehen, dass die Jahrestherapiekosten in der Versorgungsrealität deutlich geringer sein werden, als in Abschnitt 3.3.5 in Tabelle 3-21 berechnet. Im ersten Jahr nach Zulassung ist aufgrund der NUB-Systematik keine Erstattung im stationären Sektor gegeben. Es ist daher anzunehmen, dass im ersten Jahr nach der Zulassung die zu erwartenden Marktanteile im stationären Sektor bei 0 % liegen. Ein theoretisches Marktpotenzial kann, bei einer ausreichenden Erstattung im stationären Sektor im ersten Jahr durch ein entsprechend verhandeltes NUB-Entgelt, auf 10 % beziffert werden.

Im Folgenden werden die zu erwartenden GKV-Jahrestherapiekosten für den stationären Sektor unter Berücksichtigung der potenziellen Versorgungsanteile für das erste Jahr nach Marktzulassung (theoretischer Versorgungsanteil 10 %) und für die darauffolgenden Jahre (Versorgungsanteil 20 %) berechnet (Tabelle 3-22).

Tabelle 3-22: Jahrestherapiekosten im stationären Sektor - bezogen auf die voraussichtlichen Marktanteile von Gemtuzumab Ozogamicin nach Zulassung

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a (Min - Max)	Voraussichtliche Marktanteile		Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro bezogen auf die Marktanteile (Min - Max)
			Zeitraum nach Zulassung	%	
GO in Kombination mit DNR und AraC	Patienten ab 15 Jahren mit nicht vorbehandelter, neu diagnostizierter CD33-positiver AML, ausgenommen APL	GO 52.381.258,20 - 119.456.320,05 + DNR und AraC 2.332.080,20 - 8.221.241,03 = 54.713.338,40 - 127.677.561,08	1. Jahr	10 (theoretischer Marktanteil)	GO 5.238.125,82 - 11.945.632,01 + DNR und AraC 233.208,02 - 822.124,10 = <u>5.471.333,84 - 12.767.756,11</u>
			Folgejahre	20	GO 10.476.251,64 - 23.891.264,01 + DNR und AraC 466.416,04 - 1.644.248,21 = <u>10.942.667,68 - 25.535.512,22</u>
<p>a: Die zu erwartenden GKV-Jahrestherapiekosten inklusive der Spannen sind der Tabelle 3-21 entnommen. AML: Akute myeloische Leukämie; APL: Akute Promyelozytenleukämie; AraC: Cytarabin; CD: <i>Cluster of Differentiation</i>; DNR: Daunorubicin; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GO: Gemtuzumab Ozogamicin; Max: Maximum; Min: Minimum</p>					

Basierend auf dem theoretischen Potenzial von 10 % Marktanteil kann von Jahrestherapiekosten im stationären Sektor in Höhe von 5.471.333,84 bis 12.767.756,11 Euro ausgegangen werden. Für die Folgejahre wird mit einem Versorgungsanteil von 20 % gerechnet, womit sich die Jahrestherapiekosten für Patienten im stationären Sektor auf 10.942.667,68 bis 25.535.512,22 Euro belaufen werden.

Wie in Abschnitt 3.3.2 dargelegt ist ausgehend vom Verbrauch pro Patient anzunehmen, dass sich die realistischen Jahrestherapiekosten im stationären Bereich im mittleren Bereich der angegebenen Spanne befinden werden. Durchschnittlich wurden im Rahmen der ALFA-0701-Studie im Induktionszyklus 2,9 DFL (14,51 mg) Gemtuzumab Ozogamicin pro Patient verabreicht und pro Konsolidierungszyklus jeweils 0,7 DFL bzw. 0,5 DFL, d. h. in der Summe in der Konsolidierungsphase durchschnittliche 1,2 DFL (11). Da nicht alle Patienten die maximale Anzahl an Konsolidierungszyklen erhalten (Konsolidierungszyklus 1: ca. 70 %, Konsolidierungszyklus 2: ca. 50 %) liegt der Jahresverbrauch im Mittel bei 20,41 mg, dies entspricht umgerechnet 4,1 DFL [20,41 mg/(5 mg/DFL)] pro Patient (11). Demnach belaufen sich die reinen Arzneimittelkosten für den Wirkstoff Gemtuzumab Ozogamicin (ohne Kosten der Kombinationstherapie) im stationären Sektor im ersten Jahr nach der Zulassung auf insgesamt 7.117.435,75 bis 9.738.857,51 Euro. In den Folgejahren beträgt dieser Posten voraussichtlich 14.234.871,51 bis 19.477.715,03 Euro.

Für den ambulanten Sektor fallen für keinen Patienten (Versorgungsanteil 0 %) abrechnungsfähige Kosten an (siehe Abschnitt 3.3.6 „Differenzierung nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich,,“).

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Abschnitt 3.3.1:

Für die Bestimmung der Behandlungsdauer und des Behandlungsmodus wurden die Angaben aus der Fachinformation von MYLOTARG[®] herangezogen (10).

Abschnitt 3.3.2:

Die Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel wurden aus der Fachinformation von MYLOTARG[®] entnommen (10).

Abschnitt 3.3.3:

Die Berechnung der Kosten für das zu bewertende Arzneimittel beruht auf den der Lauer-Taxe (Stand: 04.06.2018) entnommenen Apothekenverkaufspreisen und Rabatten (gemäß § 130a Abs. 1 SGB V (14. SGB V-Änderungsgesetz) und § 129 Abs. 2 SGB V, sowie § 130 Abs. 1 Satz 2 SGB V) und auf dem Herstellerabgabepreis für MYLOTARG[®] gemäß IFA-Meldung herangezogen (9).

Abschnitt 3.3.4:

Die Angaben zu Kosten für zusätzliche notwendige GKV-Leistungen wurden aus den Fachinformationen von MYLOTARG[®], DAUNOBLASTIN[®] und CYTARABIN Accord[®], sowie den Angaben der Hilfstaxe entnommen (2, 8, 10, 12).

Abschnitt 3.3.5:

Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurden die in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten zusammengeführt. Außerdem wurde die in Abschnitt 3.2.3 berechnete Prävalenz in der Zielpopulation zugrunde gelegt.

Abschnitt 3.3.6:

Für die Angaben zu Versorgungsanteilen wurden die Fach- bzw. Gebrauchsinformationen von MYLOTARG[®], DAUNOBLASTIN[®], CYTARABIN Accord[®] und ARA-cell[®] zugrunde gelegt, sowie Angaben zu den Marktanteilen aus Pfizer-eigenen Schätzungen unter Berücksichtigung der Prävalenz in Deutschland, Abschnitt 3.2.3, herangezogen (1-3, 10, 12, 13).

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Accord Healthcare Ltd. Gebrauchsinformation: Cytarabin Accord 100 mg/ml Injektions-/Infusionslösung. November 2014.
2. Accord Healthcare Ltd. (Accord). Fachinformation: Cytarabin Accord 100 mg/ml Injektions-/Infusionslösung. November 2014.
3. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO). ZVK Infektionen: Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. Stand: Juli 2015. 2015.
4. Deutsches Statistisches Bundesamt (Destatis). Mikrozensus 2013 - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung. 2014.
5. Dubois D, Dubois EF. Clinical Calorimetry: Tenth Paper; A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. Arch Intern Med (Chic). 1916;17(6_2).
6. 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 - Blinatumomab. 2016.
7. GKV-Arzneimittelindex im Wissenschaftlichen Institut der AOK (WiDO). Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen. Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2018: Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information; 2018.
8. GKV Spitzenverband. Anlage 3 zur Hilfstaxe: Preisbildung für parenterale Lösungen. Stand 01.01.2015. 2015.
9. Lauer Fischer GmbH. Lauer Taxe online. Fürth: WEBAPO. 2018.
10. Pfizer Europe MA EEIG (Pfizer). Fachinformation Mylotarg® 5 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Juli 2018.
11. 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.

12. Pfizer Pharma PFE GmbH (Pfizer). Fachinformation Daunoblastin® 20 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Infusions- oder Injektionslösung. Juni 2016.
13. STADAPHARM GmbH (Stadapharm). ARA-cell® 100 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Juli 2017.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fach- und Gebrauchsinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Anforderungen an die Qualifikationen von Ärzten und Ärztinnen

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

Infrastruktur, Notfallmaßnahmen

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

Prämedikation

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

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

Dosierung

MYLOTARG[®] sollte nur bei Patienten verwendet werden, die für eine intensive Induktionstherapie infrage kommen.

Induktion

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

MYLOTARG® sollte während einer zweiten Induktionstherapie nicht verabreicht werden.

Konsolidierung

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

Tabelle 3-23: Dosierungsschemata für MYLOTARG® in Kombination mit Chemotherapie

Behandlungszyklus	MYLOTARG®	Daunorubicin	Cytarabin
Erster Induktionstherapiezyklus ^a	3 mg/m ² /Dosis (bis zu einem Maximum von einer 5 mg-DFL) an den Tagen 1, 4 und 7	60 mg/m ² /Tag vom Tag 1 bis Tag 3	200 mg/m ² /Tag vom Tag 1 bis Tag 7
Zweiter Induktionstherapiezyklus (falls erforderlich)	MYLOTARG® sollte während eines zweiten Induktionstherapiezyklus nicht verabreicht werden.		
Konsolidierungstherapiezyklus 1 ^{a,b}	3 mg/m ² /Dosis (bis zu einem Maximum von einer 5 mg-DFL) am Tag 1	60 mg/m ² /Tag am Tag 1	1 g/m ² alle 12 Stunden vom Tag 1 bis Tag 4
Konsolidierungstherapiezyklus 2 ^{a,b}	3 mg/m ² /Dosis (bis zu einem Maximum von einer 5 mg-DFL) am Tag 1	60 mg/m ² /Tag vom Tag 1 bis Tag 2	1 g/m ² alle 12 Stunden vom Tag 1 bis Tag 4
Quelle: (1) a: Informationen zur Dosisanpassung, siehe Tabelle 3-25 und Tabelle 3-26. b: Bei Patienten, die nach der Induktionstherapie eine komplette Remission (CR) erreichen. CR: Komplette Remission (<i>Complete Remission</i>); DFL: Durchstechflasche; g: Gramm; m ² : Quadratmeter; mg: Milligramm			

Anpassung von Dosierung und Behandlungsschema

Anpassung des Behandlungsschemas bei Hyperleukozytose

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

Wenn Cytarabin mit oder ohne Hydroxycarbamid zur Reduktion der Leukozytenzahl bei Patienten mit nicht vorbehandelter, neu diagnostizierter AML mit Hyperleukozytose angewendet wird, die MYLOTARG® im Rahmen genannter Kombinationstherapie erhalten sollen, ist folgendes angepasstes Behandlungsschema anzuwenden (Tabelle 3-24):

Tabelle 3-24: Anpassung des Behandlungsschemas zur Behandlung von Hyperleukozytose mit Cytarabin

Behandlungszyklus	MYLOTARG®	Daunorubicin	Cytarabin	Hydroxycarbamid
Erster Induktionstherapiezyklus ^a	3 mg/m ² /Dosis (bis zu einem Maximum von einer 5 mg-DFL) an den Tagen 3, 6 und 9	60 mg/m ² /Tag vom Tag 3 bis Tag 5	200 mg/m ² /Tag vom Tag 1 bis Tag 7	Tag 1 (nach dem gängigen medizinischen Standard)
Quelle: (1) Dosisempfehlungen für den Konsolidierungstherapiezyklus, siehe Tabelle 3-23. a: Weitere Informationen zur Dosisanpassung, siehe Tabelle 3-25 und Tabelle 3-26. DFL: Durchstechflasche; m ² : Quadratmeter; mg: Milligramm				

Dosisanpassung bei Nebenwirkungen

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

In Tabelle 3-25 und Tabelle 3-26 sind die Empfehlungen zur Dosisanpassung bei hämatologischen bzw. nicht hämatologischen Toxizitäten aufgeführt.

Tabelle 3-25: Dosisanpassungen bei Hämatotoxizität

Hämatotoxizitäten	Dosisanpassungen
Persistierende Thrombozytopenie (Thrombozyten < 100.000/mm ³ zum geplanten Startzeitpunkt des Konsolidierungstherapiezyklus)	<p>Beginn des Konsolidierungstherapiezyklus verschieben.</p> <p>Wenn sich die Thrombozytenzahl innerhalb von 14 Tagen nach dem geplanten Startzeitpunkt des Konsolidierungstherapiezyklus auf $\geq 100.000/\text{mm}^3$ erholt hat: Konsolidierungstherapiezyklus einleiten (siehe Beschreibung in Tabelle 3-23).</p> <p>Wenn sich die Thrombozytenzahl innerhalb von 14 Tagen nach dem geplanten Startzeitpunkt des Konsolidierungstherapiezyklus auf $< 100.000/\text{mm}^3$ und $\geq 50.000/\text{mm}^3$ erholt hat: Die Therapie mit MYLOTARG[®] sollte nicht wiedergegeben werden und die Konsolidierungstherapie sollte nur aus DNR und AraC bestehen.</p> <p>Wenn die Thrombozytenzahl über einen längeren Zeitraum als 14 Tage bei einem Wert von $< 50.000/\text{mm}^3$ bleibt, die Erholung länger als 14 Tage dauert oder keine Erholung der Thrombozytenzahl auf $\geq 50.000/\text{mm}^3$ stattfindet, sollte die Einleitung einer Konsolidierungstherapie sowie der allgemeine Erkrankungsstatus reevaluiert und eine Knochenmarkaspiration durchgeführt werden.</p>
Persistierende Neutropenie	Wenn sich die Neutrophilenzahl nicht innerhalb von 14 Tagen nach dem geplanten Startzeitpunkt des Konsolidierungstherapiezyklus (14 Tage nach vollständiger hämatologischer Regeneration von dem vorhergehenden Therapiezyklus) auf $> 500/\text{mm}^3$ erholt hat, sollte die Therapie mit MYLOTARG [®] beendet werden. MYLOTARG [®] sollte dann nicht in der Konsolidierungstherapie benutzt werden.
<p>Quelle: (1)</p> <p>AraC: Cytarabin; DNR: Daunorubicin; mm³: Kubikmillimeter</p>	

Tabelle 3-26: Dosisanpassungen bei nicht hämatologischen Toxizitäten

Nicht hämatologische Toxizitäten	Dosisanpassungen
VOD/SOS	Behandlung mit MYLOTARG® beenden (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).
Gesamtbilirubin $> 2 \times$ ULN und AST und/oder ALT $> 2,5 \times$ ULN	Die Gabe von MYLOTARG® bis zur Erholung des Gesamtbilirubinwerts auf $\leq 2 \times$ ULN sowie AST und ALT auf $\leq 2,5 \times$ ULN vor jeder neuer Gabe verschieben. Bei sequentiellen Applikationen von MYLOTARG® sollte das Auslassen einer Dosis bei einer Verzögerung von mehr als 2 Tagen erwogen werden.
Infusionsbedingte Reaktionen	Die Infusion unterbrechen und eine geeignete medizinische Behandlung basierend auf der Schwere der Symptome einleiten. Patienten sind zu überwachen bis die klinischen Zeichen und Symptome vollständig abgeklungen sind und die Infusion fortgesetzt werden kann. Bei schwerwiegenden oder lebensbedrohlichen Infusionsreaktionen ist eine dauerhafte Beendigung der Therapie zu erwägen (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).
Andere schwere oder lebensbedrohliche nicht hämatologische Toxizitäten	Die Therapie mit MYLOTARG® solange unterbrechen bis eine Erholung auf einen nicht mehr als milden Toxizitätsschweregrad erfolgt ist. Bei sequentiellen Applikationen von MYLOTARG® sollte das Auslassen einer Dosis bei einer Verzögerung von mehr als 2 Tagen erwogen werden.
Quelle: (1) ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; SOS: Sinusoidales Obstruktionssyndrom; ULN: Oberer Grenzwert (<i>Upper Limit of Normal</i>); VOD: Venookklusive Lebererkrankung (<i>Veno-Occlusive Disease of the Liver</i>)	

Besondere Patientengruppen

Anwendung bei Patienten mit Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit einer Leberfunktionsstörung, definiert als Gesamtbilirubinwert $\leq 2 \times$ oberer Grenzwert (*Upper Limit of Normal*, ULN) sowie Aspartat Aminotransferase (AST)/Alanin Aminotransferase (ALT) $\leq 2,5 \times$ ULN, ist keine Anpassung der Anfangsdosis erforderlich. Die Gaben von MYLOTARG® sind bis zur Erholung des Gesamtbilirubinwerts auf $\leq 2 \times$ ULN sowie der AST/ALT auf $\leq 2,5 \times$ ULN (vor jeder neuer Gabe) zu verschieben (siehe Tabelle 3-26, Abschnitte 4.4 und 5.2 der Fachinformation).

Anwendung bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit milder bis mittelschwerer Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. MYLOTARG® wurde bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung nicht untersucht. Es erfolgt keine Ausscheidung von MYLOTARG® über die Nieren; die Pharmakokinetik bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung ist nicht bekannt (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten (≥ 65 Jahre) ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von MYLOTARG[®] bei Kindern und Jugendlichen unter 15 Jahren ist nicht erwiesen. Zurzeit vorliegende Daten werden in den Abschnitten 4.8, 5.1 und 5.2 der Fachinformation beschrieben; eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.

Art der Anwendung

MYLOTARG[®] ist für die intravenöse Anwendung vorgesehen und muss vor der Verabreichung rekonstituiert und verdünnt werden (siehe Abschnitt 6.6 der Fachinformation). Die rekonstituierte und verdünnte Lösung ist intravenös per Infusion über einen Zeitraum von zwei Stunden und unter engmaschiger klinischer Überwachung (einschließlich Puls, Blutdruck und Körpertemperatur) zu verabreichen. MYLOTARG[®] sollte nicht als intravenöse Druck- oder Bolusinjektion gegeben werden (siehe Abschnitt 6.6 der Fachinformation).

Hinweise zur Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6 der Fachinformation.

Gegenanzeigen

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

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Lebertoxizität, einschließlich venookklusiver Lebererkrankung/sinusoidales Obstruktions-syndrom (VOD/SOS)

Lebertoxizität, einschließlich lebensbedrohlichen und in manchen Fällen tödlichen Leberversagens und VOD/SOS, wurden bei mit MYLOTARG[®] behandelten Patienten beobachtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Basierend auf einer Analyse potenzieller Risikofaktoren besteht bei erwachsenen Patienten, die MYLOTARG[®] als Monotherapie entweder vor oder nach einer hämatopoetischen SZT erhalten haben, sowie bei Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Leberfunktionsstörung ein erhöhtes Risiko für das Auftreten einer VOD (siehe Abschnitt 4.8. der Fachinformation).

Aufgrund des Risikos einer/eines VOD/SOS sind die Zeichen und Symptome von VOD/SOS engmaschig zu überwachen. Dazu zählen erhöhte Werte von ALT, AST, Gesamtbilirubin und alkalischer Phosphatase (diese sind vor jeder Gabe von MYLOTARG[®] zu kontrollieren), Hepatomegalie (evtl. schmerzhaft), rasche Gewichtszunahme und Aszites. Durch die Kontrolle des Gesamtbilirubinwerts allein werden möglicherweise nicht alle Patienten mit einem Risiko für VOD/SOS erkannt. Bei Patienten, die abnormale Leberwerte entwickeln, wird eine häufigere Kontrolle der Leberwerte und klinischen Zeichen und Symptome von Lebertoxizität empfohlen. Bei Patienten, die im Verlauf eine SZT erhalten, wird eine engmaschige Überwachung der Leberwerte während des Zeitraums nach der SZT empfohlen. Es wurde kein eindeutiger Zusammenhang zwischen einer VOD und dem Zeitpunkt der SZT bei Verwendung höherer Dosen von MYLOTARG[®] als Monotherapie festgestellt. In der Studie ALFA-0701 wurde jedoch ein zeitlicher Abstand von zwei Monaten zwischen der letzten Dosis MYLOTARG[®] und der SZT empfohlen.

Die Behandlung von klinischen Zeichen und Symptomen einer Lebertoxizität kann eine Therapieunterbrechung oder die Beendigung der Therapie mit MYLOTARG[®] erforderlich machen (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation). Bei Patienten, bei denen VOD/SOS auftritt, sollte die Therapie mit MYLOTARG[®] dauerhaft beendet werden und eine spezifische Therapie der VOD/SOS gemäß medizinischem Standard eingeleitet werden.

Infusionsbedingte Reaktionen (einschließlich Anaphylaxie)

In klinischen Studien wurde über infusionsbedingte Reaktionen, einschließlich Anaphylaxie, berichtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Es gab Berichte über tödliche Infusionsreaktionen im Rahmen der Überwachung nach der Markteinführung. Zeichen und Symptome von infusionsbedingten Reaktionen können Fieber und Schüttelfrost sowie in selteneren Fällen Hypotonie, Tachykardie und Atmungsbeschwerden sein, die in den ersten 24 Stunden nach der Gabe auftreten können. Die Infusion von MYLOTARG[®] sollte unter engmaschiger klinischer Überwachung (einschließlich Puls, Blutdruck und Körpertemperatur) erfolgen. Eine Prämedikation mit einem Kortikosteroid, einem Antihistaminikum sowie mit Paracetamol wird eine Stunde vor der Gabe von MYLOTARG[®] empfohlen (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation). Bei Patienten, bei denen Zeichen für schwere Infusionsreaktionen, insbesondere Dyspnoe, Bronchospasmus oder klinisch signifikante Hypotonie, auftreten, sollte die Infusion unverzüglich unterbrochen werden. Die Patienten sind zu überwachen, bis die klinischen Zeichen und Symptome vollständig abgeklungen sind. Bei Patienten, bei denen klinische Zeichen und Symptome einer Anaphylaxie, einschließlich schwerer Atmungsschwierigkeiten oder klinisch signifikanter Hypotonie, auftreten, sollte eine dauerhafte Beendigung der Therapie in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Myelosuppression

In klinischen Studien wurden Fälle von Neutropenie, Thrombozytopenie, Anämie, Leukopenie, febriler Neutropenie, Lymphopenie und Panzytopenie berichtet, von denen einige lebensbedrohlich oder tödlich waren (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Komplikationen im Zusammenhang mit Neutropenie und Thrombozytopenie können unter anderem Infektionen oder Blutungsereignisse sein. Es wurde über Infektionen und Blutungsereignisse berichtet, die lebensbedrohlich oder tödlich waren.

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

Die Behandlung von Patienten mit schweren Infektionen, Blutungen/Hämorrhagien oder anderen Folgen einer Myelosuppression, einschließlich schwerer Neutropenie oder persistierender Thrombozytopenie, erfordert möglicherweise eine Verschiebung der Applikation oder die dauerhafte Beendigung der Therapie mit MYLOTARG® (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Tumorlyse-Syndrom (TLS)

In klinischen Studien wurde von TLS berichtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Im Rahmen der Überwachung nach der Markteinführung wurde über tödliche Fälle von TLS aufgrund von akutem Nierenversagen berichtet. Bei Patienten mit AML mit Hyperleukozytose sollte eine Reduktion der Leukozytenzahl mit Hydroxycarbamid oder mittels Leukapherese in Erwägung gezogen werden, um die Anzahl der Leukozyten im peripheren Blut vor der Gabe von MYLOTARG® auf einen Wert von unter 30.000/mm³ zu senken und so das Risiko eines TLS zu reduzieren (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Die Patienten sollten auf klinische Zeichen und Symptome von TLS kontrolliert werden und gegebenenfalls nach medizinischem Standard behandelt werden. Es sind geeignete Maßnahmen zu ergreifen, um der Entwicklung einer tumorlysebedingten Hyperurikämie vorzubeugen, wie z. B. durch Hydratation und Gabe von Urikostatika (z. B. Allopurinol) oder anderer Arzneimittel zur Behandlung einer Hyperurikämie (z. B. Rasburicase).

AML mit Hochrisiko-Zytogenetik

Die Wirksamkeit von MYLOTARG[®] wurde am deutlichsten bei AML-Patienten mit günstigem und mittlerem zytogenetischen Risiko nachgewiesen. Bei Patienten mit Hochrisiko-Zytogenetik der AML ist das Ausmaß des Effektes nicht klar. Bei Patienten, die mit MYLOTARG[®] 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 MYLOTARG[®] gegenüber den Risiken für den jeweiligen Patienten überwiegt (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

Verhütung

Frauen im gebärfähigen Alter oder Partner von Frauen im gebärfähigen Alter sollten angewiesen werden, während der Behandlung mit MYLOTARG[®] und nach der letzten Dosis mindestens sieben Monate lang (Frauen) bzw. vier Monate lang (Männer) zwei wirksame Methoden zur Empfängnisverhütung anzuwenden (siehe Abschnitt 4.6 der Fachinformation).

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Verhütung bei Männern und Frauen

Frauen im gebärfähigen Alter sollten angewiesen werden, während der Behandlung mit MYLOTARG[®] nicht schwanger zu werden.

Frauen im gebärfähigen Alter oder Partner von Frauen im gebärfähigen Alter sollten angewiesen werden, während der Behandlung mit MYLOTARG[®] und nach der letzten Dosis mindestens sieben Monate lang (Frauen) bzw. vier Monate lang (Männer) zwei wirksame Methoden zur Empfängnisverhütung anzuwenden.

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Gemtuzumab Ozogamicin bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

MYLOTARG® darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, außer wenn der mögliche Nutzen für die Mutter gegenüber den potenziellen Risiken für den Fetus überwiegt. Schwangere Frauen oder Patientinnen, die während der Behandlung mit Gemtuzumab Ozogamicin schwanger werden, oder damit behandelte männliche Partner von schwangeren Frauen müssen über die möglichen Risiken für den Fetus aufgeklärt werden.

Stillzeit

Es liegen keine Informationen über das Vorhandensein von Gemtuzumab Ozogamicin oder dessen Metaboliten in der Muttermilch, über die Auswirkungen auf das gestillte Kind oder auf die Milchproduktion vor. Wegen möglicher Nebenwirkungen bei gestillten Kindern dürfen Frauen während der Behandlung mit MYLOTARG® und für mindestens einen Monat nach der letzten Dosis nicht stillen (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

Fertilität

Es liegen keine Informationen zur Fertilität von Patienten vor. Auf der Grundlage präklinischer Erkenntnisse kann die männliche und weibliche Fertilität durch die Behandlung mit Gemtuzumab Ozogamicin beeinträchtigt werden (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation). Vor der Behandlung sollten sich Männer und Frauen über die Erhaltung der Fertilität beraten lassen.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

MYLOTARG® hat mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, dass bei ihnen während der Behandlung mit MYLOTARG® Müdigkeit, Schwindelgefühl und Kopfschmerzen auftreten können (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Daher ist beim Autofahren oder beim Bedienen von Maschinen Vorsicht geboten.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Die Zielpopulation entspricht der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen, weshalb die oben beschriebenen Anforderungen für die gesamte Zielpopulation gemäß Zulassung gelten.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Sonstige Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen

Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Abs. 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (*List of European Reference Dates and Frequency of PSUR Submission*) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt den ersten regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsbericht für dieses Arzneimittel innerhalb von sechs Monaten nach der Zulassung vor.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Die Zielpopulation entspricht der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen, weshalb die oben beschriebenen Anforderungen für die gesamte Zielpopulation gemäß Zulassung gelten.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Risikomanagement-Plan (Risk-Management-Plan, RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die EMA;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Die Zielpopulation entspricht der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen, weshalb die oben beschriebenen Anforderungen für die gesamte Zielpopulation gemäß Zulassung gelten.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Folgende Maßnahmen zur Risikominimierung werden der Zusammenfassung des EU-RMP (Version 1.2) beschrieben und werden im *European Public Assessment Report (EPAR)* veröffentlicht:

Tabelle 3-27: Risk-Management-Plan

Sicherheitsaspekt	Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (Routine und zusätzlich)	Umsetzung der Maßnahmen zur Risikominimierung
Wichtige identifizierte Risiken		
CTCAE Grad ≥ 3 und/oder schwerwiegende Lebertoxizität inklusive aller VOD/SOS-Fälle	<p>Routine Aktivitäten</p> <p>Siehe Fachinformation Abschnitt 4.2 (Dosierung und Art der Anwendung), Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung) und Abschnitt 4.8 (Nebenwirkungen).</p> <p>Siehe Gebrauchsinformation Abschnitt 2 (Was sollten Sie beachten, bevor Sie MYLOTARG[®] erhalten?) und Abschnitt 4 (Welche Nebenwirkungen sind möglich).</p> <p>Zusätzliche Aktivitäten</p> <p>keine</p>	Routine Pharmakovigilanz (Meldung von Nebenwirkungen und Signalerfassung)
Myelosuppression	<p>Routine Aktivitäten</p> <p>Siehe Fachinformation Abschnitt 4.2 (Dosierung und Art der Anwendung), Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung) und Abschnitt 4.8 (Nebenwirkungen).</p> <p>Siehe Gebrauchsinformation Abschnitt 2 (Was sollten Sie beachten, bevor Sie MYLOTARG[®] erhalten?) und Abschnitt 4 (Welche Nebenwirkungen sind möglich).</p> <p>Zusätzliche Aktivitäten</p> <p>keine</p>	Routine Pharmakovigilanz (Meldung von Nebenwirkungen und Signalerfassung)

Sicherheitsaspekt	Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (Routine und zusätzlich)	Umsetzung der Maßnahmen zur Risikominimierung
Tumorlyse-Syndrom	<p>Routine Aktivitäten Siehe Fachinformation Abschnitt 4.2 (Dosierung und Art der Anwendung), Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung) und Abschnitt 4.8 (Nebenwirkungen). Siehe Gebrauchsinformation Abschnitt 2 (Was sollten Sie beachten, bevor Sie MYLOTARG® erhalten?) und Abschnitt 4 (Welche Nebenwirkungen sind möglich).</p> <p>Zusätzliche Aktivitäten keine</p>	Routine Pharmakovigilanz (Meldung von Nebenwirkungen und Signalerfassung)
Infusionsbedingte Reaktionen, einschließlich Anaphylaxie, vom Infusionsbeginn bis 24 Stunden nach Infusion	<p>Routine Aktivitäten Siehe Fachinformation Abschnitt 4.2 (Dosierung und Art der Anwendung), Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung) und Abschnitt 4.8 (Nebenwirkungen). Siehe Gebrauchsinformation Abschnitt 2 (Was sollten Sie beachten, bevor Sie MYLOTARG® erhalten?) und Abschnitt 4 (Welche Nebenwirkungen sind möglich).</p> <p>Zusätzliche Aktivitäten keine</p>	Routine Pharmakovigilanz (Meldung von Nebenwirkungen und Signalerfassung)
Wichtige potenzielle Risiken		
Nierentoxizität	<p>Routine Aktivitäten Siehe Fachinformation Abschnitt 5.3 (Präklinische Daten zur Sicherheit).</p> <p>Zusätzliche Aktivitäten keine</p>	Routine Pharmakovigilanz (Meldung von Nebenwirkungen und Signalerfassung)
Reproduktions- und Entwicklungstoxizität (Post-Exposition in Schwangerschaft und Stillzeit)	<p>Routine Aktivitäten Siehe Fachinformation Abschnitt 4.6 (Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit) und Abschnitt 5.3 (Präklinische Daten zur Sicherheit). Siehe Gebrauchsinformation Abschnitt 2 (Was sollten Sie beachten, bevor Sie MYLOTARG® erhalten? Schwangerschaft, Stillzeit und Fortpflanzungsfähigkeit).</p> <p>Zusätzliche Aktivitäten keine</p>	Routine Pharmakovigilanz (Meldung von Nebenwirkungen und Signalerfassung)

Sicherheitsaspekt	Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (Routine und zusätzlich)	Umsetzung der Maßnahmen zur Risikominimierung
Zweiter Primärtumor	Routine Aktivitäten Siehe Fachinformation Abschnitt 5.3 (Präklinische Daten zur Sicherheit). Zusätzliche Aktivitäten keine	Routine Pharmakovigilanz (Meldung von Nebenwirkungen und Signalerfassung)
Neurotoxizität	Routine Aktivitäten Siehe Fachinformation Abschnitt 5.3 (Präklinische Daten zur Sicherheit). Zusätzliche Aktivitäten keine	Routine Pharmakovigilanz (Meldung von Nebenwirkungen und Signalerfassung)
Immunogenität	Routine Aktivitäten Siehe Fachinformation Abschnitt 4.8 (Nebenwirkungen). Zusätzliche Aktivitäten keine	Routine Pharmakovigilanz (Meldung von Nebenwirkungen und Signalerfassung)
<i>Off-Label</i> Verwendung bei pädiatrischen Patienten	Routine Aktivitäten Siehe Fachinformation Abschnitt 4.2 (Dosierung und Art der Anwendung), Abschnitt 4.8 (Nebenwirkungen), Abschnitt 5.1 (Pharmakodynamische Eigenschaften) und Abschnitt 5.2 (Pharmakokinetische Eigenschaften) Siehe Gebrauchsinformation Abschnitt 2 (Was sollten Sie beachten, bevor Sie MYLOTARG® erhalten? Kinder und Jugendliche). Zusätzliche Aktivitäten keine	Routine Pharmakovigilanz (Meldung von Nebenwirkungen und Signalerfassung)
Fehlende Informationen		
Anwendung bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung	Routine Aktivitäten Siehe Fachinformation Abschnitt 4.2 (Dosierung und Art der Anwendung), Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung), Abschnitt 4.8 (Nebenwirkungen) und Abschnitt 5.2 (Pharmakokinetische Eigenschaften). Siehe Gebrauchsinformation Abschnitt 2 (Was sollten Sie beachten, bevor Sie MYLOTARG® erhalten?). Zusätzliche Aktivitäten keine	Routine Pharmakovigilanz (Meldung von Nebenwirkungen und Signalerfassung)

Sicherheitsaspekt	Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (Routine und zusätzlich)	Umsetzung der Maßnahmen zur Risikominimierung
Anwendung bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung	Routine Aktivitäten Siehe Fachinformation Abschnitt 4.2 (Dosierung und Art der Anwendung) und Abschnitt 5.2 (Pharmakokinetische Eigenschaften) Zusätzliche Aktivitäten keine	Routine Pharmakovigilanz (Meldung von Nebenwirkungen und Signalerfassung)
Effekt auf das kardiale Reizleitungssystem	Routine Aktivitäten keine Zusätzliche Aktivitäten keine	Routine Pharmakovigilanz (Meldung von Nebenwirkungen und Signalerfassung)
Quelle: (2) CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; SOS: Sinusoidales Obstruktionssyndrom; VOD: Venookklusive Lebererkrankung (Veno-Occlusive Disease of the Liver)		

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Die Zielpopulation entspricht der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen, weshalb die oben beschriebenen Anforderungen für die gesamte Zielpopulation gemäß Zulassung gelten.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Es bestehen keine weiteren über die Informationen der Fachinformation und des EU-RMP hinausgehenden Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung von Gemtuzumab Ozogamicin

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Die Zielpopulation entspricht der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen, weshalb die oben beschriebenen Anforderungen für die gesamte Zielpopulation gemäß Zulassung gelten.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die deutsche Fach- und Gebrauchsinformation zu MYLOTARG[®] sowie Informationen aus dem RMP beschreiben eine qualitätsgesicherte Anwendung gemäß den Vorgaben der EMA und bildeten entsprechend die Grundlage für diesen Abschnitt (1-3).

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Pfizer Europe MA EEIG (Pfizer). Fachinformation Mylotarg[®] 5 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Juli 2018.
2. Pfizer Ltd. (Pfizer). GEMTUZUMAB OZOGAMICIN EU Risk Management Plan - Version 1.2. 2018.
3. Pfizer Ltd. (Pfizer). Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. 2018.