

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Liposomales Daunorubicin und Cytarabin (VYXEOS®)

Jazz Pharmaceuticals

Modul 3A

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

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 | 7 |
| 3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie | 8 |
| 3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie | 9 |
| 3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie..... | 10 |
| 3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1 | 13 |
| 3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1 | 13 |
| 3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen | 15 |
| 3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation..... | 15 |
| 3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung | 31 |
| 3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland | 38 |
| 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation..... | 54 |
| 3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen..... | 57 |
| 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 | 58 |
| 3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2..... | 59 |
| 3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung | 68 |
| 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer..... | 68 |
| 3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie | 72 |
| 3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie..... | 74 |
| 3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen | 78 |
| 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten | 82 |
| 3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen..... | 84 |
| 3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3 | 86 |
| 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 | 99 |
| 3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels..... | 99 |
| 3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan | 100 |
| 3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung | 100 |
| 3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4 | 101 |
| 3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4..... | 101 |

Tabellenverzeichnis

| | Seite |
|--|--------------|
| Tabelle 3-1: Risikostratifizierung gemäß ELN 2017 | 18 |
| Tabelle 3-2: FAB-Klassifikation der AML..... | 20 |
| Tabelle 3-3: WHO Klassifikation der AML [9]..... | 21 |
| Tabelle 3-4: Zytogenetische Anomalien bei AML-MRC | 22 |
| Tabelle 3-5: Konventionelle Behandlungsmethoden für Patienten mit akuter myeloischer Leukämie | 27 |
| Tabelle 3-6: Verteilung der Indikationen für allogene Ersttransplantationen von blutbildenden Stammzellen in Deutschland..... | 30 |
| Tabelle 3-7: Ausgewählte altersspezifische Induktions-Chemotherapie-Studien zur AML. Quelle: Klepin et al. [56]..... | 33 |
| Tabelle 3-8: Behandlungsergebnisse der klinischen Studien der Southwest Oncology Group (SWOG). | 36 |
| Tabelle 3-9: Sterblichkeit innerhalb von 30 Tagen nach Beginn der Induktion zur Behandlung von AML*..... | 36 |
| Tabelle 3-10: Anteile der verschiedenen Leukämieformen an allen Neuerkrankungen C91 – 95, nach Geschlecht, Deutschland 2013 – 2014..... | 39 |
| Tabelle 3-11: Epidemiologische Kennzahlen Leukämie (C91 – C95) | 40 |
| Tabelle 3-12: Epidemiologische Kennzahlen AML (C92.0) | 41 |
| Tabelle 3-13: Inzidenz der Population mit den morphologischen Codes 9920 und 9895 | 43 |
| Tabelle 3-14: Ausgezählte 5-Jahres-Prävalenz zwischen 2010 und 2014 erkrankte und Ende 2014 noch lebende Personen (alle Bundesländer) | 43 |
| Tabelle 3-15: Studienpopulation des AMLSG BiO Registers 2012-2014..... | 45 |
| Tabelle 3-16: 3-, 5- und 10 Jahres Prävalenz Schätzung (95%- KI) pro 100.000 Einwohner bei myeloischen Erkrankungen..... | 50 |
| Tabelle 3-17: 5-Jahres-Gesamtüberleben (OS) und das relative Überleben (RS) für myeloide Erkrankungen (95%-KI)..... | 50 |
| Tabelle 3-18: Rohe Inzidenzrate und Inzidenzrate nach Europastandard der AML in Deutschland (1999-2014)..... | 51 |
| Tabelle 3-19: Inzidenz Schätzung AML > 15 Jahre 2015 – 2023 | 52 |
| Tabelle 3-20: Epidemiologische Kennzahlen Hochrisiko AML..... | 53 |
| Tabelle 3-21: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation | 55 |
| Tabelle 3-22: Herleitung der Größe der Zielpopulation..... | 57 |
| Tabelle 3-23: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)..... | 58 |
| Tabelle 3-24: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) | 69 |

| | |
|---|----|
| Tabelle 3-25: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) | 71 |
| Tabelle 3-26: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) | 73 |
| Tabelle 3-27: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie..... | 75 |
| Tabelle 3-28: Beschreibung und Kosten der Fallpauschalen R60A – R60E [7, 9]..... | 77 |
| Tabelle 3-29: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) | 79 |
| Tabelle 3-30: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit | 81 |
| Tabelle 3-31: 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) | 82 |
| Tabelle 3-32: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt) [12] | 83 |
| Tabelle 3-33: Dosierungsschema | 89 |
| Tabelle 3-34: Kumulative Exposition von Daunorubicin pro Zyklus mit Vyxeos | 94 |

Abbildungsverzeichnis

| | Seite |
|---|--------------|
| Abbildung 3-1: Entwicklung der Frequenzen allogener Ersttransplantationen in acht europäischen Ländern in den Jahren 2011 bis 2015. | 29 |
| Abbildung 3-2: Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) relative Überlebensraten für AML nach Altersgruppen, 1988-2004 | 35 |
| Abbildung 3-3: Kaplan-Meier Kurven des Überlebens nach Art der akuten myeloischen Leukämie (AML) bei 1567 Patienten mit intensiver Chemotherapie (Abgeändert nach Granfeldt Østgård et al. [71]). | 38 |
| Abbildung 3-4: Altersverteilung und altersspezifische Inzidenz | 41 |
| Abbildung 3-5: Verteilung der AML-Subtypen nach WHO Klassifikation von 2008 | 46 |
| Abbildung 3-6: Häufigkeit der Behandlungsstrategie nach Alter | 47 |
| Abbildung 3-7: Alter nach Diagnose und Diagnosegruppe; akute myeloische Leukämien (AML), myelodysplastische Syndrome (MDS), myeloproliferative Neoplasmen (MPN) und MDS/MPN: Haematological Malignancy Research Network diagnostiziert 2004-2013 [27] | 49 |
| Abbildung 3-8: Inzidenz der AML - Fallzahlen in Deutschland nach Geschlecht, Altersgruppen 15 – 85+ Jahre (1999-2014) [25]..... | 52 |

Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|---|
| µl | Mikroliter |
| Abs. | Absatz |
| ALL | Akute lymphatische Leukämie |
| AML | Akute myeloische Leukämie |
| BBFW | Bundesbasisfallwert |
| CD | Cluster of Differentiation |
| CMMoL | Chronische myelomonozytäre Leukämie |
| CMML | Chronische myelomonozytäre Leukämie |
| CPX-351 | VYXEOS, liposomales Daunorubicin und Cytarabin in einem molaren Verhältnis von 1:5 |
| CR | Komplettremission mit vollständiger hämatologischer Erholung (Complete remission) |
| CRi | Komplettremission mit unvollständiger hämatologischer Erholung (Complete remission with incomplete platelet or neutrophil recovery) |
| DDD | Defined Daily Dose |
| DRG | Diagnosis Related Groups |
| ECOG | Eastern Co-operative Oncology Group |
| EKG | Elektrokardiogramm |
| ELN | European LeukemiaNet |
| EMA | Europäische Arzneimittelagentur |
| EPAR | European Public Assessment Report |
| EU | Europäische Union |
| FDA | Food and Drug Administration |
| FISH | Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung |
| FLT3 | FMS-ähnliche Tyrosinkinase 3 |
| FLT3-ITD | FMS-ähnliche Tyrosinkinase 3 - Interne Tandemduplikation |
| g | Gramm |
| G-BA | Gemeinsamer Bundesausschuss |
| GKV | Gesetzliche Krankenversicherung |

| | |
|----------------|--|
| HDAC | High-Dose Ara-C |
| HR | Hazard-Ratio |
| IDAC | Intermediate-Dose Ara-C |
| InEK | Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus |
| i.v. | Intravenös |
| IQWiG | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen |
| ITT | Intention-to-treat |
| kg | Kilogramm |
| KI | Konfidenzintervall |
| KHEntgG | Krankenhausentgeltgesetz |
| L | Liter |
| m ² | Quadratmeter |
| MDS | Myelodysplastisches Syndrom |
| mg | Milligramm |
| n | Anzahl |
| N | Gesamtzahl |
| NCCN | National Comprehensive Cancer Network |
| NUB | Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden |
| NPM1 | Nucleophosmin 1 |
| PCR | Polymerase-Kettenreaktion |
| RCT | Randomisiert kontrollierte Studie (Randomised controlled study) |
| SGB | Sozialgesetzbuch |
| SGB V | Sozialgesetzbuch, Buch V |
| SZT | Stammzelltransplantation |
| t-AML | Therapiebedingte Akute myeloische Leukämie |
| WHO | Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization) |
| z.B. | zum Beispiel |

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.

CPX-351 wird angewendet bei Erwachsenen mit neu diagnostizierter, therapiebedingter akuter myeloischer Leukämie (t-AML) oder AML mit myelodysplastischen Veränderungen (AML-MRC) [1]. Diese beiden Subtypen der AML werden auch als Hochrisiko-AML bezeichnet. Die WHO Klassifikation 2016 weist für diese Subtypen jeweils eine eigene Kategorie aus [2]. Die AML-MRC wird definiert durch das Vorhandensein einer AML mit multilinearen Dysplasie bzw. Myelodysplasie-assoziierten zytogenetischen Veränderungen oder als AML, die in Folge einer vorangegangenen myeloischen Erkrankung (MDS/MPN) entstanden ist [3]. Die t-AML tritt als Spätkomplikation nach einer zytotoxischen Therapie auf [4]. CPX-351 wird anstelle der Standard-Chemotherapie mit Cytarabin und Anthracyclin (Daunorubicin), eingesetzt.

Auf Basis der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rats vom 16. Dezember 1999 hat CPX-351 im Jahr 2012 durch die EMA für die Indikation AML den Status eines „Arzneimittels zur Behandlung eines seltenen Leidens“ (Orphan Drug) erhalten [5]. Der Orphan drug - Status wurde seitens der EMA am 28. Juni 2018 im Rahmen der „positive Opinion“ durch das zuständige Komitee [6] und mit der Zulassung vom 23.08.2018 bestätigt. Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen in diesen Fällen durch die Zulassung als belegt, sofern der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 50 Millionen Euro nicht überstiegen hat. Für CPX-351 ist daher keine zweckmäßige Vergleichstherapie zu benennen. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf Grundlage der für die Zulassung relevanten Studien festgestellt.

Im Falle von CPX-351 handelt es sich bei der Zulassungsstudie CLTR0310-301 um eine hochwertige randomisierte kontrollierte Studie (RCT), auf die für die Nutzenbewertung von CPX-351 gegenüber der Standardtherapie zurückgegriffen werden kann. In die offene, parallelarmige, multizentrische Zulassungsstudie mit CPX-351 versus Cytarabin und Daunorubicin (7+3) wurden Patienten zwischen 60 und 75 Jahren mit neu diagnostizierter Hochrisiko-AML eingeschlossen [7]. Sie umfasste folgende Subgruppen:

- AML mit vorangegangener MDS mit und ohne Vorbehandlung mit hypomethylierenden Agenzien
- *de novo*AML mit MDS assoziierten karyotypischen Veränderungen
- *CMMoL*AML, der eine chronische myelomonozytäre Leukämie (CMML, fällt unter MDS/MPN) vorausgegangen ist

In der Studie CLTR0310-301 wurde CPX-351 wie folgt verabreicht: Die erste Induktion erfolgte an Tag 1, 3 und 5 und eine zweite Induktion, wenn nötig, an Tag 1 und 3. In der Konsolidierungsphase wurde CPX-351 an Tag 1 und 3 gegeben. Für die Vergleichstherapie mit Cytarabin und Daunorubicin (7+3) erfolgte die erste Induktionsphase mit Cytarabin an den

Tagen 1-7 und mit Daunorubicin an Tag 1, 2 und 3. In der zweiten Induktionsphase und in der Konsolidierungsphase (5+2) wurde Cytarabin an Tag 1-5 und Daunorubicin an Tag 1 und 2 appliziert. Die Patienten konnten bis zu zwei Induktionszyklen und bis zu zwei Konsolidierungszyklen erhalten, abhängig von dem Ansprechen auf die Therapie (Responsekriterien). Die vollständige Remission (CR, complete remission) und die Remission mit unvollständiger Erholung (CRi, incomplete remission) wurde anhand von Knochenmarksuntersuchungen beurteilt [7].

Derzeitige Behandlungsempfehlungen

Für die Standard-Induktionstherapie bei jungen und älteren, fitten Patienten wird das 7+3 Schema eingesetzt. Ein zweiter Zyklus kommt optional zum Einsatz, wenn an Tag 15 noch 5% oder mehr Blasten nachweisbar sind. Für die Konsolidierungsphase wird entsprechend der DGHO Leitlinie eine Therapie mit hoch dosiertem Cytarabin oder eine allogene Blutstammzelltransplantation empfohlen [8]. Die Therapie mit hoch dosiertem Cytarabin in der Remissionsinduktion oder Konsolidierung gilt aber als umstritten. Löwenberg et al. haben durch verschiedene Studien gezeigt, dass eine hohe Cytarabin Dosis (mittlerer Wert von 1000 mg/ m² zweimal täglich) als nicht sinnvoll anzusehen ist. Des Weiteren haben sie auch keine direkten Hinweise gefunden, dass bestimmte genetische Subgruppen der AML von hohen Dosen des Medikamentes besonders profitieren würden [9]. Auch Estey und Döhner haben den Einsatz von hochdosiertem Cytarabin in der Konsolidierungsphase diskutiert und gezeigt, dass in einer australischen Studie das Gesamtüberleben und die Rückfallwahrscheinlichkeit mit der Therapie mit hochdosierten Cytarabin nicht besser ist als mit einer Standarddosis Cytarabin [10, 11]. Hinzu kommt, dass es in den ELN Richtlinien kein empfohlenes Therapieschema für die Postremissionstherapie für ältere, fitte Patienten, die der Population aus der Studie entsprechen, gibt (siehe Tabelle 3-5) [3]. In der Zulassungsstudie wurde CPX-351 in der Konsolidierungsphase mit dem 5+2 Schema bestehend aus Cytarabin (100mg/m²/Tag) und Daunorubicin (60mg/m²/Tag) verglichen. Es handelt sich hierbei um ein gängiges Therapieschema für die Konsolidierung und ist ein fester Bestandteil der aktuellen NCCN Richtlinien [12]. Außerdem ist zu beachten, dass die Zulassungsstudie in Amerika durchgeführt wurde, deren Therapie sich an dieser Leitlinie orientiert. Die Studie wurde nach den in Europa gültigen Regularien konzipiert und das Design der Studie wurde von der europäischen Arzneimittelagentur (EMA) als adäquat bewertet und die Wirksamkeitsendpunkte wurden gemäß der maßgeblichen europäischen Leitlinie operationalisiert. Dies zeigt, dass die Verwendung dieses Schema als Kontrollintervention in der Zulassungsstudie durch Leitlinienempfehlungen gestützt wird und angebracht ist.

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).

Ein Beratungsgespräch mit dem G-BA zu CPX-351 im Anwendungsgebiet der Hochrisiko - AML, definiert als therapie-bedingte AML (t-AML) oder als AML mit myelodysplastischen Veränderungen (AML-MRC) bei Erwachsenen fand am 09. Mai 2018 statt [13].

Vorgangsnummer: 2017-B-301

Wie bereits dargelegt, handelt es sich bei CPX-351 um ein „Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens“ (Orphan Drug). Der medizinische Zusatznutzen gilt damit als belegt, das Ausmaß wird auf Grundlage der Zulassungsstudien festgestellt. Für CPX-351 ist daher keine zweckmäßige Vergleichstherapie zu bestimmen. Wäre dies nicht Fall, würde im Rahmen eines Volldossiers eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt werden. Diese hat der GBA für das vorliegende Anwendungsgebiet mittels systematischer Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien bestimmt. Diese besteht aus einer

Induktionstherapie

Diese soll mit Cytarabin in Kombination mit einem Anthrazyklin durchgeführt werden. Als Anthrazykline kommen unter Berücksichtigung der Evidenz und des Zulassungsstatus die Wirkstoffe Daunorubicin, Idarubicin oder Mitoxantron in Frage. Aus der vorliegenden Evidenz lässt sich keine Kombinationstherapie ableiten, die bevorzugt wäre.

und einer

Konsolidierungstherapie:

In den Leitlinien wird entweder eine Monochemotherapie mit Cytarabin oder eine allogene Stammzelltransplantation empfohlen. Die Therapieentscheidung sollte patientenindividuell unter Berücksichtigung des molekular-zytogenetischen Risikos und des Allgemeinzustandes der Patienten getroffen werden. Für Patienten mit günstiger Prognose wird eine Hochdosischemotherapie mit Cytarabin der allogenen Stammzelltransplantation vorgezogen. Für ältere Patienten kommt auch eine Chemotherapie mit niedrig oder intermediär dosiertem Cytarabin in Frage. Für Patienten mit einem intermediären Risiko stellen sowohl die Chemotherapie mit Cytarabin als auch die allogene Stammzelltransplantation eine Option dar. Bei Patienten mit ungünstiger Prognose bzw. mit einem hohen Rückfallrisiko stellt die allogene Stammzelltransplantation die Therapie der Wahl dar.

Der neue Wirkstoff Midostaurin, der im September 2017 in der Behandlung der neu diagnostizierten AML mit FLT3-Mutation zugelassen wurde, wurde nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht gezogen, da es sich um eine neue Behandlungsoption handelt, die sich in der klinischen Praxis noch nicht hinreichend bewährt hat und nur für AML-Patienten mit einer FLT3-Mutation geeignet ist.

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.

Da es sich bei CPX-351 um ein „Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens“ (Orphan Drug) handelt gilt der medizinische Zusatznutzen als belegt. Das Ausmaß wird auf Grundlage der Zulassungsstudien festgestellt. Für CPX-351 ist daher keine zweckmäßige Vergleichstherapie zu bestimmen.

Daher werden für den klinischen Vergleich und der damit verbundenen Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens die Therapieoptionen aus der Zulassungsstudie [7] herangezogen, die die derzeitige Therapieempfehlung [8, 12] darstellen. Dies entspricht der Definition des G-BA zur Wahl der Vergleichstherapie bei Arzneimitteln mit Orphan Drug-Status [14, 15].

Entsprechend der Zulassungsstudie setzt sich die Vergleichstherapie wie folgt zusammen:

- Eine Induktionschemotherapie:

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

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

- gefolgt von einer Konsolidierungstherapie:

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

Die Geschäftsstelle weist in dem Beratungsgespräch auch darauf hin, dass hinsichtlich der spezifischen Merkmale der Patientenpopulation laut vorliegendem Anwendungsgebiet sich aus der vorliegenden Evidenz kein spezifischer Therapiestandard ableiten lässt. Nach Empfehlungen in einzelnen Leitlinien sowie laut klinischer Expertenmeinung wird bei diesen Patienten in der Konsolidierung eine allogene Stammzelltransplantation empfohlen. Dazu liegt jedoch keine höherwertige Evidenz vor.

Die auf Basis der Zulassungsstudie als Vergleichstherapie gewählte Induktionschemotherapie entspricht der vom G-BA empfohlenen zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die vom G-BA für die Konsolidierungstherapie als zweckmäßige Vergleichstherapie vorgeschlagenen Optionen unterscheidet sich jedoch hinsichtlich der in der Zulassungsstudie verwendeten Kombination aus Cytarabin und Daunorubicin. Dies ist damit zu begründen, dass die Zulassungsstudie in den

USA durchgeführt wurde und sich das Studienprotokoll an die dortigen Empfehlungen der NCCN-Leitlinien anlehnt. In den amerikanischen Leitlinien wird empfohlen neben intermediär dosiertem Cytarabin eine chemotherapeutische Konsolidierung mit einer Kombination aus Cytarabin und Daunorubicin oder Idarubicin über einen Zeitraum von 5 bis 7 Tagen durchzuführen [12]. Das Design der Studie wurde von der europäischen Arzneimittelagentur (EMA) als zweckmäßig bewertet und die Wirksamkeitsendpunkte wurden gemäß der maßgeblichen europäischen Leitlinie operationalisiert. Aus diesen Gründen ist der Einsatz von Daunorubicin in der Konsolidierungsphase als adäquate Vergleichstherapie anzusehen. Des Weiteren wurde in der Studie in der Konsolidierungsphase neben der Chemotherapie als Vergleichstherapie auch die Stammzelltransplantation als Therapieoption vorgesehen. Dies entspricht den Empfehlungen des GBA für die Behandlung in der Postremissionsphase.

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 Informationen dieses Abschnitts stammen aus der Kennzeichnung von CPX-351 als Orphan Drug von 2004 aus dem SGB V der Verfahrensordnung des G-BA und aus Angaben des Unternehmens sowie aus der Zulassungsstudie zu CPX-351 zur Anwendung bei AML.

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. EMA, Zulassung. URL:

file:///C:/Users/CarolineSteinmetz/HS%20Value%20&%20Dossier%20GmbH/HSVD%20-%20Dokumente/Jazz%20Pharmaceuticals/Deliverables/Dossier/Modul%205/Dateien_Modul3/AWG#A/Volltexte_3.1/EMA_2018.pdf, [Aufgerufen am: 13.08.2018]. 2018

2. Arber, D. A., Orazi, A., Hasserjian, R., Thiele, J., Borowitz, M. J. et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 2016; 127(20): 2391-405.

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

4. Godley, L. A., Larson, R. A. Therapy-related myeloid leukemia. *Semin Oncol* 2008; 35(4): 418-29.
5. European Medicines Agency, Orphan designation. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2012/02/WC500121701.pdf, [Aufgerufen am: 13.08.2018]. 2012
6. European Medicines Agency Vyxeos, CHMP. URL: file:///C:/Users/CarolineSteinmetz/HS%20Value%20&%20Dossier%20GmbH/HSVD%20-%20Dokumente/Jazz%20Pharmaceuticals/Deliverables/Dossier/Modul%205/Dateien_Modul3/AWG_A/Volltexte_3.1/EMA_2018.pdf, [Aufgerufen am: 13.08.2018]. 2018
7. Jazz Pharmaceuticals, Clinical Study Report: Study CLTR0310-301. Phase III, Multicenter, Randomized, Trial of CPX-351 (Cytarabine: Daunorubicin) Liposome Injection versus Cytarabine and Daunorubicin in Patients 60 -75 years of Age with Untreated High Risk (Secondary) AML. URL: file:///C:/Users/CarolineSteinmetz/HS%20Value%20&%20Dossier%20GmbH/HSVD%20-%20Dokumente/Jazz%20Pharmaceuticals/Deliverables/Dossier/Modul%205/Dateien_Modul3/AWG_A/Volltexte_3.2/64_Jazz_2017.pdf, [Aufgerufen am: 13.08.2018]. 2017
8. DGHO, Leitlinie Akute Myeloische Leukämie. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/akute-myeloische-leukaemie-aml/@view/html/index.html>, [Aufgerufen am: 4.4.2018]. 2018
9. Lowenberg, B. Sense and nonsense of high-dose cytarabine for acute myeloid leukemia. *Blood* 2013; 121(1): 26-8.
10. Estey, E., Dohner, H. Acute myeloid leukaemia. *Lancet* 2006; 368(9550): 1894-907.
11. Bradstock, K. F., Matthews, J. P., Lowenthal, R. M., Baxter, H., Catalano, J. et al. A randomized trial of high-versus conventional-dose cytarabine in consolidation chemotherapy for adult de novo acute myeloid leukemia in first remission after induction therapy containing high-dose cytarabine. *Blood* 2005; 105(2): 481-8.
12. National Comprehensive Cancer Network, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology - Acute Myeloid Leukemia. URL: https://www.nccn.org/store/login/login.aspx?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/aml.pdf, [Aufgerufen am: 4.4.2018]. 2018

13. Gemeinsamer Bundesausschuss, Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2017-B-301. URL: file:///C:/Users/CarolineSteinmetz/AppData/Local/Microsoft/Windows/INetCache/Content.Outlook/21NRI2XP/rmb.int@jazzpharma.com_20180717_111533.pdf, [Aufgerufen am: 13.08.2018]. 2018

14. Gemeinsamer Bundesausschuss, Fragen zum Sonderfall Orphan Drugs. 22.03.2012. URL: <https://www.g-ba.de/institution/themenschwerpunkte/arzneimittel/nutzenbewertung35a/fragen/#abschnitt-4>, [Aufgerufen am: 13.08.2018]. 2012

15. Gemeinsamer Bundesausschuss, Protokolle zum Expertengespräch vom 22. März 2012 "Die frühe Nutzenbewertung von Arzneimitteln Umsetzung - Erfahrungen - Folgerungen". 22.3.2012 URL: https://www.g-ba.de/downloads/17-98-3240/Expertengespräch%20am%2022-03-2012_Protokoll%20G-BA.pdf, [Aufgerufen am: 13.08.2018]. 2012

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.

Pathogenese der AML

Die akute myeloische Leukämie (AML) ist eine maligne, heterogene Erkrankung hämatopoetischer Stamm- und Vorläuferzellen. Dabei können unterschiedliche Zellen betroffen sein. Sie ist durch eine erhöhte Proliferation undifferenzierter myeloider Vorläuferzellen (Myeloblasten) gekennzeichnet, die zu einer Verdrängung der gesunden Blutzellen und damit zu einer Störung der normalen Hämatopoese führt. Bei Erwachsenen ist die AML die häufigste Form akuter Leukämien und ist gemäß der WHO über einen Blastenanteil von $\geq 20\%$ im Knochenmark definiert [1].

Die eigentliche Ursache für die Entwicklung einer AML ist unbekannt. Die zwei Hauptfaktoren für die Prognose neu diagnostizierter AML sind Alter und Chromosomenstatus [2]. Weitere Risikofaktoren sind die Exposition gegenüber ionisierender Strahlung und potentiell genotoxischen Substanzen wie Chemotherapie, die zu einer therapiebedingten AML führen können. Außerdem spielen neben dem zytogenetischen Profil, microRNAs und epigenetische Veränderungen eine wichtige Rolle bei der Entstehung einer AML [3, 4].

Eine AML kann *de novo* (*de novo* oder primäre AML) entstehen, ohne vorhergegangene hämatologische Erkrankung, oder als sekundäre AML (s-AML), zu der auch die therapiebedingte AML (t-AML) zählt, auftreten. Laut der WHO-Klassifikation stellt die t-AML eine eigene Gruppe dar. Die Schädigung der hämatopoetischen Vorläuferzellen bei der t-AML ist auf eine vorangegangene Krebsbehandlung in Form einer Strahlen- oder Chemotherapie zurückzuführen. Insbesondere für Chemotherapeutika wie Alkylantien (z.B. Busulfan oder Cyclophosphamid), DNA-Interkalatoren und Topoisomerase-II-Inhibitoren (z.B. Anthrazykline oder Etoposid) ist ein leukämogenes Potential bekannt [5]. Die Behandlung mit Alkylantien führt zu chromosomalen Veränderungen, die mit einem Verlust des Chromosoms 5 und/ oder 7 einhergehen. Bei einer durch Topoisomerase II Inhibitoren verursachten AML finden häufig Translokationen an den Chromosomen 11q23 und 21q22 statt [6].

Von einer sekundären AML spricht man auch, wenn die AML als Folge einer hämatologischen Grunderkrankung wie dem myelodysplastischen Syndrom (MDS) oder einer myeloproliferativen Neoplasie (MPN) auftritt [7]. Dabei treten in den aberranten hämatopoetischen Vorläuferzellen häufig Trisomien des Chromosoms 8, sowie unvollständige oder vollständige Deletionen der Chromosomen 5, 7 und 20 auf [8]. Innerhalb der Gruppe der AML mit myelodysplastischen Veränderungen finden sich neben Patienten mit sekundärer AML auch ein Anteil an Patienten mit *de novo* AML, die myelodysplastische Veränderungen aufweisen [9].

Unter Patienten mit AML stellen solche, die an einer AML-MRC oder t-AML erkranken, eine Hochrisikopopulation dar. Diese Patienten weisen in der Regel mehrere Faktoren auf, die sich prognostisch negativ auswirken: a) die Patienten sind im Durchschnitt bei Diagnosestellung älter (das Patientenalter ist einer der wichtigsten eigenständigen Risikofaktoren für das Langzeitüberleben), und b) das gehäufte Vorliegen prognostisch ungünstiger zytogenetischer und molekularbiologischer Aberrationen. Letztere führen zudem zu einem schlechteren Ansprechen auf eine Therapie [10].

Diagnose und Risikostratifizierung

Zu den häufigsten Symptomen einer AML gehören Blutarmut (Verminderung der roten Blutkörperchen) verbunden mit Blässe, Müdigkeit, verminderter Leistungsfähigkeit und Kurzatmigkeit. Des Weiteren haben die Patienten oft Fieber und die Anfälligkeit gegenüber Infekten ist stark erhöht, da es zu einer Verminderung der weißen Blutkörperchen (Leukopenie) kommt. Außerdem klagen die Patienten häufig über Bauchschmerzen und Appetitlosigkeit ausgelöst durch eine Vergrößerung der Milz und Leber. Durch eine Überproduktion

lymphatischer Blasten steigt der Anteil an Leukozyten. Besteht der Verdacht einer AML wird die Diagnose anhand eines Blut- und Knochenmarksausstriches gestellt. Dabei wird mittels einer Wright-Giemsa-Färbung der Blastenanteil durch Zellauszählung bestimmt. Bei Blutabstrichen sollten mindestens 200 Leukozyten und bei Knochenmarksausstrichen 500 kernhaltige Zellen gezählt werden, um den prozentualen Blastenanteil bestimmen zu können. Gemäß der WHO-Klassifizierung handelt es sich um eine AML, wenn der Blastenanteil mindestens 20% beträgt [7, 9]. Die Zählung beinhaltet Myeloblasten, Monoblasten und Megakaryoblasten. Die Routinediagnostik umfasst neben dem Blutbild, dem Differentialblutbild und der körperlichen Untersuchung auch eine Kombination aus morphologischen Untersuchungen (Zytomorphologie mit Zytochemie), Immunphänotypisierung, FISH-Analyse, und Molekulargenetik.

Eine wichtige Methode für die Charakterisierung und Einteilung der Subgruppen ist die Immunphänotypisierung mittels einer durchflusszytometrischen Untersuchung. Sie basiert auf dem Nachweis verschiedener Antigene mittels monoklonaler Antikörper, die von Vorläufer- und /oder reifen Zellen der Myelopoese in Abhängigkeit von deren Reifegrad auf ihrer Oberfläche exprimiert werden. Des Weiteren wird die Immunphänotypisierung auch häufig zum Nachweis von Zielstrukturen immuntherapeutischer Therapien (z.B. CD20, CD33, CD52) und zur Überprüfung des Therapieansprechens eingesetzt [11].

Eine zytogenetische Analyse wird herangezogen, um chromosomale Veränderungen darzustellen. Der Karyotyp dient als stärkster Prognosefaktor bei der AML sowohl in Bezug auf das Ansprechen auf eine Therapie als auch auf das Überleben. Zudem werden molekulargenetische Analysen (Reverse Transkriptions-PCR, Next-Generation-Sequencing) für die Identifizierung von Genmutationen herangezogen, die für die Risikostratifizierung entscheidend sind. Das Europäische Leukämie-Netzwerk ELN unterscheidet nach chromosomalen und molekulargenetischen Anomalien drei Risikokategorien nach günstiger, intermediärer und ungünstiger Prognose (Tabelle 3-1). Zu den Genmutationen mit einer günstigen Prognose zählen NPM1 Mutationen ohne FLT3-ITD-Mutation und CEBPA Mutationen. In die intermediäre und ungünstige Risikogruppe fallen Mutationen der Gene FLT3-ITD, TP53, TET2 und ASXL1 [12]. Für die Diagnose einer AML mit Myelodysplasie-assoziierten Veränderungen (AML-MRC) werden 9 balancierte, mehrere unbalancierte Translokationen und ein Blastenanteil von mehr als 20% vorausgesetzt [7].

Tabelle 3-1: Risikostratifizierung gemäß ELN 2017

| Risikokategorie | Genetische Anomalie |
|-----------------|---|
| Günstig | t(8;21)(q22;q22.1);RUNX1-RUNX1T1 inv(16)(p13.1q22) oder t(16;16)(p13.1;q22); CBFβ-MYH11 NPM1-Mutation ohne FLT3-ITD-Mutation oder mit Mutation von FLT3-ITD im Allelverhältnis <0,5 biallelische CEBPA-Mutation |
| Intermediär | NPM1-Mutation und FLT3-ITD-Mutation im Allelverhältnis ≥0,5 Wildtyp-NPM1 ohne FLT3-ITD-Mutation oder mit Mutation von FLT3-ITD im Allelverhältnis <0,5 (ohne genetische Läsion mit ungünstiger Prognose) t(9;11)(p21.3;q23.3); MLLT3-KMT2A Zytogenetische Anomalien, die weder als günstig noch als ungünstig eingestuft werden |
| Ungünstig | t(6;9)(p23;q34.1); DEK-NUP214 t(v;11q23.3); rearrangiertes KMT2A t(9;22)(q34.1;q11.2); BCR-ABL1 inv(3)(q21.3q26.2) or t(3;3)(q21.3;q26.2); GATA2, MECOM(EV11) -5 or del(5q); -7; -17/abn(17p) Komplexer Karyotyp, monosomaler Karyotyp Wildtyp-NPM1 und FLT3-ITD-Mutation im Allelverhältnis ≥0,5 Mutation in RUNX1 Mutation in ASXL1 Mutation in TP53 |

2016 wurden die WHO Klassifikation der myeloiden Neoplasmen und der akuten Leukämie neu überarbeitet. Dabei wurde die Kategorie der Myelodysplasie-assoziierten AML (AML-MRC) zwar beibehalten, wurde aber hinsichtlich der Fälle mit Merkmalen, die auf eine schlechte Prognose hindeuten ergänzt, um diese besser zu berücksichtigen. Der Anteil an Männern mit AML-MRC ist größer und betrifft hauptsächlich ältere Menschen mit einem mittleren Alter von 68 Jahren. Zudem geht die AML-MRC mit niedrigen Raten an ereignisfreien Überleben als auch was das Gesamtüberleben betrifft einher, da sie mit einer höheren Häufigkeit ungünstiger Zytogenetik verbunden ist [13, 14]. Bei Patienten mit allogener SZT gibt es keinen prognostischen Unterschied zwischen AML-MRC-Patienten und nicht anders spezifizierter AML (AML-NOS) [15].

Die therapiebedingte AML (t-AML) kann als Komplikation einer zytotoxischen und/oder Strahlenbehandlung auftreten. Die Prävalenz der t-AML nimmt mit einer höheren Lebenserwartung und besseren Überlebenschancen nach einer Chemo- oder Strahlentherapie einer früheren malignen Erkrankung immer mehr zu. Die t-AML macht etwa 10% der AML Fälle aus mit einer Latenzzeit zwischen der primären Erkrankung und dem Auftreten einer t-AML von mehreren Monaten bis mehreren Jahren. Dies ist abhängig von der kumulativen Dosis, der Dosisintensität und der Art der vorangegangenen Chemotherapie und/oder Strahlentherapie. In einer Studie von Kayser et al., in der 200 t-AML Patienten mit 2.653 de novo AML Patienten verglichen wurden, zeigte sich bei den t-AML-Patienten häufiger eine

abnorme Zytogenetik, mit Überrepräsentation von 11q23 Translokationen sowie unerwünschter Zytogenetik, einschließlich komplexer und monosomaler Karyotypen. Die Häufigkeit von NPM1- und FLT3-ITD Mutationen war bei der t-AML niedriger, was darauf hindeutet, dass die t-AML-Leukämogenese in den meisten Fällen anderen Mechanismen folgt als bei der de novo AML. Insgesamt erweist sich die t-AML als negativer prognostischer Faktor für die Endpunkte „Relapse free survival“ (RFS) und „Overall survival“ (OS). Die schlechte Prognose, vor allem bei intensiv behandelten jüngeren Erwachsenen lässt sich möglicherweise auf die kumulative Toxizität der vorausgegangenen Krebsbehandlung zurückführen [16].

Klassifikationen

Die AML stellt keine einheitliche Entität dar, sondern umfasst unterschiedliche Subtypen, die sich sowohl im klinischen Verlauf als auch prognostisch unterscheiden. Es gibt die *de novo* AML und die sekundäre AML. Von einer *de novo* AML spricht man, wenn keine hämatologische Erkrankung vorausgegangen ist und demnach keine auslösenden Faktoren auszumachen sind. Die sekundäre AML tritt, wie bereits beschrieben, als Folge einer Chemo- oder Strahlentherapie auf oder aber sie entsteht aus einer vorherbestehenden myeloproliferativen Erkrankung, einem myelodysplastischen Syndrom oder einer aplastischen Anämie. Es ist allgemein bekannt, dass die sekundäre Form der AML eine ungünstigere Prognose mit sich bringt als die *de novo* AML [17].

Gemäß der 1976 eingeführten und 1985 revidierten FAB-Klassifikation (French-American-British) wird die AML basierend auf zytomorphologischen Merkmalen in acht Untergruppen eingeteilt [18]. Die Einteilung in die FAB-Klassen M0 bis M7 (Tabelle 3-2) spiegelt dabei verschiedene Ausreifungs- und Differenzierungsformen der AML wider. Sie basiert hauptsächlich auf der Betrachtung der angefärbten Leukämiezellen unter dem Mikroskop. Allerdings lassen sich daraus nur in begrenztem Umfang prognostische Aussagen treffen. Für die Klassifikation der AML wird sie immer noch in der Labordiagnostik eingesetzt, da sie dem Hämatologen Kriterien für eine rasche, kostengünstige und überall verfügbare Primärdiagnostik liefert. Die t-AML lässt sich nicht nach der FAB Klassifikation kategorisieren und wird nach der WHO Klassifikation als eigenständige Entität anerkannt [19].

Tabelle 3-2: FAB-Klassifikation der AML

| FAB-Subtyp | Beschreibung |
|-------------------|---|
| M0 | Akute myeloische Leukämie mit minimaler Differenzierung |
| M1 | Akute myeloische Leukämie ohne Ausreifung |
| M2 | Akute myeloische Leukämie mit Ausreifung |
| M3 | Akute Promyelozyten-Leukämie (APL) |
| M4 | Akute myelomonozytäre Leukämie |
| M5a | Akute Monozyten-Leukämie ohne Ausreifung |
| M5b | Akute Monozyten-Leukämie mit Ausreifung |
| M6 | Akute Erythroleukämie |
| M7 | Akute Megakaryoblasten-Leukämie |

Wesentlich weitergehende Aussagen zur Prognose erlaubt die Berücksichtigung von Zytogenetik und Molekulargenetik der jeweiligen AML. Die FAB-Klassifikation wurde im Jahre 1999 durch ein von der WHO entwickeltes, umfassenderes Klassifikations-System abgelöst. Diese Klassifikation, die 2008 und zuletzt 2016 aktualisiert wurde, berücksichtigt neben der zytomorphologischen und zytochemischen Einteilung auch zyto- und molekulargenetische Merkmale sowie weitere klinische Faktoren (Tabelle 3-3) [9].

Tabelle 3-3: WHO Klassifikation der AML [9]

| |
|--|
| <p>AML mit wiederkehrenden genetischen Veränderungen</p> <p>AML mit t(8;21)(q22;q22.1);RUNX1-RUNX1T1</p> <p>AML mit inv(16)(p13.1q22) or t(16;16)(p13.1;q22);CBFB-MYH11</p> <p>APL mit PML-RARA</p> <p>AML mit t(9;11)(p21.3;q23.3);MLLT3-KMT2A</p> <p>AML mit t(6;9)(p23;q34.1);DEK-NUP214</p> <p>AML mit inv(3)(q21.3q26.2) oder t(3;3)(q21.3;q26.2); GATA2, MECOM</p> <p>AML (megakaryoblastisch) mit t(1;22)(p13.3;q13.3);RBM15-MKL1</p> <p>AML mit BCR-ABL1 (provisorisch)</p> <p>AML mit mutiertem NPM1</p> <p>AML mit bialleler Mutation auf CEBPA</p> <p>AML mit mutiertem RUNX1 (provisorisch)</p> |
| <p>AML mit Myelodysplasie-assoziierten Veränderungen</p> |
| <p>Therapie-assoziierte myeloische Neoplasien</p> |
| <p>Nicht anderweitig klassifizierte AML</p> <p>AML mit minimaler Differenzierung</p> <p>AML ohne Ausreifung</p> <p>AML mit Ausreifung</p> <p>Akute myelomonozytäre Leukämie</p> <p>Akute monoblastische/monozytäre Leukämie</p> <p>Akute Erythrozytenleukämie</p> <p>Akute Megakaryoblastenleukämie</p> <p>Akute Basophilenleukämie</p> <p>Akute Panmyelose mit Myelofibrose</p> |

Die Chromosomenanomalien, mit der die AML-MRC assoziiert ist, sind explizit ausgewiesen und in Tabelle 3-4 dargestellt [9]. Weitere Voraussetzungen für die Diagnose einer AML-MRC sind ein Anteil von $\geq 20\%$ Blasten im peripheren Blut oder Knochenmark und eine vorherige Chemo- oder Strahlentherapie muss ausgeschlossen worden sein.

Die Kategorie der AML-MRC wurde in der in aktuellen WHO-Klassifikation dahingehend aktualisiert, um Merkmale, die auf eine schlechte Prognose hindeuten besser zu berücksichtigen. Die 9q Deletion wurde aus der Liste der myelodysplastischen Veränderungen entfernt, da sie - zusätzlich zu ihrer Assoziation mit t(8;21) - häufig auch bei AML mit NPM1 und biallelischen CEBPA-Mutationen auftritt.

Tabelle 3-4: Zytogenetische Anomalien bei AML-MRC

| Zytogenetische Anomalien | |
|---|--|
| Komplexer Karyotyp (3 oder mehr Anomalien) | |
| unbalancierte Aberrationen | -7/del(7q) del(5q)/t(5q) i(17q)/t(17p) -13/del(13q) del(11q) del(12p)/t(12p) idic(X)(q13) |
| balancierte Aberrationen | t(11;16)(q23.3;p13.3) t(3;21)(q26.2;q22.1) t(1;3)(p36.3;q21.2) t(2;11)(p21;q23.3) t(5;12)(q32;p13.2) t(5;7)(q32;q11.2) t(5;17)(q32;p13.2) t(5;10)(q32;q21.2) t(3;5)(q25.3;q35.1) |

Charakterisierung der Zielpopulation

CPX-351 ist zugelassen für die Behandlung von Erwachsenen mit neu diagnostizierter, therapiebedingter akuter myeloischer Leukämie (t-AML) oder AML mit myelodysplastischen Veränderungen (AML-MRC). Dabei sind Frauen etwas seltener betroffen als Männer [20].

Therapiebedingte AML(t-AML)

Voraussetzung für die Diagnose einer Therapie-assoziierten AML sind das Vorhandensein von mehr als 20% Blastenanteil in Blut oder Knochenmark. Außerdem muss eine zytotoxische Therapie für eine vorausgegangene, unabhängige Krankheit mit folgenden Substanzen erfolgt sein:

- Alkylierende Substanzen
- Strahlentherapie
- Topoisomerase II Inhibitoren
- Andere: Antimetaboliten, Antitubulin-Zytostatika

Akute myeloide Leukämie mit Myelodysplasie assoziierten Veränderungen (AML-MRC)

Für die Diagnose dieser Form der akuten myeloischen Leukämie müssen mehr als 20% des Blutes oder das Knochenmarks aus Myeloblasten bestehen und eine der folgenden Bedingungen erfüllt sein:

1. vorausgegangenes Myelodysplastisches Syndrom (MDS) oder myelodysplastisch/myeloproliferative Neoplasie (MDS/MPN)

Ist die AML nach vorausgegangener chronisch myelomonozytärer Leukämie (CMML) entstanden (CMMLAML), zählt sie zu der AML-MRC [21], da die CMML laut WHO Klassifikation zu den myelodysplastisch/myeloproliferativen Neoplasien gehört [9]. Um eine AML zu diagnostizieren, die aus einer CMML hervorgegangen ist, müssen außer einem Blastenanteil von mehr als 20% folgende Kriterien erfüllt sein:

- Persistierende Monozytose im periphere Blut $>1000/\mu\text{l}$
 - Ausschluss einer Philadelphia Translokation bzw. eines BCR-ABL1-Fusionsgens
 - Ausschluss einer PDGFRA- oder PDGFRB-Genumlagerung bei Eosinophilie
 - Dysplasien in einer oder mehreren Zelllinien (wenn dieses Kriterium nicht sicher erfüllt wird, kann hierfür der Nachweis einer erworbenen klonalen zytogenetischen oder molekularen Anomalität oder der definitive Ausschluss anderer Ursachen für die Monozytose herangezogen werden)
 - Zum Zeitpunkt der Diagnose der CMML waren weniger als 20% Blastenanteil (Myeloblasten, Monoblasten, Promonozyten) im peripheren Blut und Knochenmark vorhanden.
2. Myelodysplasie-assoziierte zytogenetisch Anomalien, die in Tabelle 3-4 dargestellt sind.
 3. multilineare Dysplasie mit folgenden Kriterien
 - Dysplasie muss in mindestens 50% der Zellen (von mindestens zwei Arten von Knochenmarkszellen) vorhanden sein

Außerdem sollte eine vorherige zytotoxische Therapie einer unabhängigen Krankheit ausgeschlossen sein. Eine weitere Voraussetzung ist das Fehlen von wiederkehrenden zytogenetischen Anomalien, die die WHO-Kriterien für eine AML mit wiederkehrenden genetischen Anomalien erfüllen.

Klinische Symptomatik und Verlauf

Die initialen Beschwerden bei einer akuten myeloischen Leukämie sind unspezifisch und können vielgestaltig sein, wodurch die Diagnosestellung erschwert wird. Die klinische

Symptomatik resultiert meist aus der progredienten Konchenmarkinsuffizienz aufgrund einer Verdrängung der normalen Hämatopoese durch die intramedulläre Proliferation leukämischer Zellen. Im Vordergrund stehen hierbei Beschwerden, die durch die Anämie (Schwäche, rasche Ermüdbarkeit, Blässe, Dyspnoe, Tachykardie), Leukozytopenie / -pathie (Fieber, Infektanfälligkeit) und Thrombozytopenie (Zahnfleischbluten, Epistaxis und Neigung zu petechialen Haut- und Schleimhautblutungen) bedingt sind. Weitere häufige Symptome sind Knochenschmerzen (durch intramedulläre Drucksteigerung), Lymphadenopathie, Lymphknotenschwellungen sowie Hepato- und Splenomegalie. Seltener kommt es zu Nachtschweiß, hypertrophischer Gingivitis, Infiltration der Haut mit leukämischen Blasten (Chlorome) und Zirkulationsstörungen aufgrund extrem hoher Leukozytenwerte [11, 22, 23].

Die Verdrängung gesunder Blutzellen schreitet schnell voran, wodurch sich der Gesundheitszustand rapide verschlechtern kann und eine sofortige Behandlung nötig ist. Den stärksten Einfluss auf die Prognose haben das Alter und zytogenetische bzw. molekularbiologische Veränderungen (siehe Klassifikation und Risikostratifizierung). Unbehandelt führt die AML innerhalb weniger Monate nach Diagnosestellung zum Tod verursacht durch Infektionen oder Blutungen infolge der hämatopoetischen Insuffizienz [24]. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei Männern bei 71 und bei Frauen bei 73 Jahren [25]. Die 5-Jahres-Überlebensrate bei Patienten jünger als 60 Jahre und nach intensiver Chemotherapie liegt bei 30-40%. Ältere Patienten über 60 Jahre haben nach gleicher Behandlung eine deutlich schlechtere Prognose mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von nur noch 15% [26]. In einer Studie von Roman et al. aus Großbritannien wird das mediane Erkrankungsalter der AML-MRC für Männer mit 70,1 Jahren und für Frauen mit 69,9 Jahren angegeben. Bei der t-AML liegt es bei 72,6 Jahren bei Männern und bei 68,6 Jahren bei Frauen. Die 5-Jahres-Überlebensrate ist mit 2,8% bei der AML-MRC und mit 2,4% bei der t-AML extrem niedrig [27].

Behandlung

Bei der AML handelt es sich um eine Erkrankung, die unbehandelt schnell tödlich verläuft. Aber auch mit einer Behandlung sind die Aussichten für bestimmte Patientengruppen sehr ungünstig [26]. Das Nichtansprechen auf eine Therapie und die erhöhte Mortalität sind mit verschiedenen patientenindividuellen Faktoren (z. Bsp. Alter, Leistungsstatus, komorbide Zustände, Medikamente) und leukämieindividuellen Faktoren (z.B. Chromosomenanomalien und ungünstige Mutationen) verbunden, welche die Toleranz älterer Patienten gegenüber der Therapie verringert [28-30]. Viele Patienten haben mehr als einen Risikofaktor. Die relativ schlechten Ergebnisse (z.B. erhöhte 60-Tage-Mortalität, geringere Leukämie-Clearance-Raten) nach einer Standardbehandlung bei älteren AML Patienten sind direkt auf diese Risikofaktoren zurückzuführen. Aufgrund der ungünstigen Prognose für Patienten ≥ 60 trotz intensiver Chemotherapie, wird die Therapie nicht immer durchgeführt, obwohl die Therapie mit zytotoxischen Chemotherapeutika bis jetzt das einzige effektive Mittel zur Verlängerung des Überlebens darstellt [7, 31].

Derzeitige Behandlungsoptionen

Steht die Diagnose einer Akuten Myeloischen Leukämie fest, muss möglichst zeitnah mit der für den Patienten in Frage kommenden Therapie begonnen werden. Dabei stehen eine intensive Chemotherapie, eine nicht-intensive Chemotherapie oder eine alleinige unterstützende Behandlung (palliative Therapie) zur Verfügung. Es gibt mehrere aktuelle Leitlinien medizinisch-wissenschaftlicher Gesellschaften, die Empfehlungen zur Therapie der AML geben. Dazu gehören die Empfehlungen der DGHO (Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.) [11], des ELN (Europäisches Leukämie Netzwerk) [7], des NCCN (National Comprehensive Cancer Network) [32] und der ESMO (Europäische Gesellschaft für Medizinische Onkologie) [33]. Gemäß der deutschen als auch der amerikanischen AML-Leitlinie, ist das biologische Alter, d.h. der allgemeine Gesundheitszustand, Risikofaktoren und Begleiterkrankungen entscheidend, ob ein Patient für eine Standard-Chemotherapie geeignet ist und nicht das kalendarische Alter. Im Januar 2017 wurden die ELN Richtlinien im Hinblick auf neuste Erkenntnisse zur Diagnose und Behandlung der AML aktualisiert [7].

Im Allgemeinen sollte die Therapie einer AML an einem hämatologisch-onkologischen Zentrum durchgeführt werden. Welche Therapie für den Patienten in Frage kommt hängt von verschiedenen Faktoren ab. Die „German AML Cooperative Group (AMLCG)“ und die „Study Alliance Leukemia (SAL)“ haben ein prognostisches Scoring System entwickelt, um die Wahrscheinlichkeiten der Ansprache auf eine intensive Chemotherapie und die Frühsterblichkeit als Komplikation zu schätzen [34]. Das Scoring System basiert auf folgenden Variablen:

- Alter
- Hämoglobin Konzentration
- Thrombozyten
- Lactatdehydrogenase Level im Serum
- Fibrinogen
- Fieber
- Leukämie Typ (de novo versus sekundär nach vorausgegangener Radio- oder Chemotherapie)
- molekulare und zytogenetische Risikoklassifizierung

Das Scoring System wird verwendet, um herauszufinden, ob der Patient für eine intensive Chemotherapie geeignet ist. Der prognostische Score kann mit Hilfe der Webseite www.AML-Score.org berechnet werden.

Intensive Chemotherapie

Das Ziel der Behandlung ist die Wiederherstellung der normalen Hämatopoese. Dabei gliedert sich die Therapie in eine Induktionstherapie, um eine komplette Remission (CR) zu erhalten und eine Postremissionstherapie (Konsolidierungstherapie), um das Auftreten eines Rezidivs zu vermeiden. Für die Induktionstherapie wird das 7+3 Schema sowohl für jüngere als auch für ältere, fitte Patienten empfohlen [7, 11, 32]. Der Beginn der Induktionschemotherapie sollte so schnell wie möglich erfolgen. Sekeres et al. haben gezeigt, dass schon eine Therapieverzögerung von mehr als 5 Tagen die Prognose bei jüngeren Patienten verschlechtert [35]. Das 7+3 Schema besteht aus 7 Tagen kontinuierlicher Infusion von Cytarabin (100 bis 200 mg/m²/Tag) und Daunorubicin (60 mg/m²) als kurze Infusion an den Tagen 1, 2 und 3. In einer Meta-Analyse, die 65 randomisierte Studien einschließt, waren alle getesteten Induktionsschemata verglichen mit der Standarddosis von Cytarabin und Daunorubicin in Hinblick auf das Gesamtüberleben gleich effektiv [36]. Die Risiken, die bei einer remissionsinduzierenden Chemotherapie auftreten können, sind letale Infektionen aufgrund der Neutropenie, die überwiegend bei älteren Patienten vorkommen, sowie Mukositis, Cytarabin-bedingter Hautausschlag und kardiotoxische Nebenwirkungen, die auf das Anthrazyklin zurückzuführen sind [26]. Eine zweite Induktionsphase ist nötig, wenn nach der ersten Induktionstherapie keine vollständige Remission erreicht wurde.

Patienten, die eine möglichst vollständige Remission erreichen, erhalten eine Konsolidierungstherapie. Diese Postremissionstherapie besteht aus einer intensiven Chemotherapie oder einer allogenen Stammzelltransplantation (SZT) [11]. Welche Konsolidierungstherapie für den Patienten in Frage kommt, hängt vom Risikoprofil der AML und vom Allgemeinzustand des Patienten ab. Für jüngere Patienten mit einem günstigen genetischen Risiko besteht die chemotherapeutische Konsolidierung laut den aktuellen ELN-Richtlinien aus der Gabe von 2 bis 4 Zyklen intermediär dosiertem Cytarabin (IDAC) und gemäß der DGHO Leitlinie aus der Gabe von hochdosiertem Cytarabin (HDAC). Bei einem mittleren genetischen Risiko ist ebenfalls eine Therapie mit intermediär dosiertem Cytarabin (ELN Richtlinie) bzw. hoch dosiertem Cytarabin (DGHO Leitlinie) oder eine allogene Stammzelltransplantation angezeigt. Bei Patienten mit einem ungünstigen genetischen Risiko wird eine Transplantation empfohlen. Älteren Patienten mit einem günstigen genetischen Risiko wird eine Chemotherapie mit einer mittleren Cytarabindosis vorgeschlagen. Für ältere, fitte Patienten mit einem mittleren und ungünstigen genetischen Risiko, zu denen die Population aus der Zulassungsstudie gehören, gibt es gemäß der ELN Leitlinie kein etabliertes Therapieschema für eine intensive Konsolidierungstherapie. Bei diesen Patienten wird eine Stammzelltransplantation empfohlen, wenn der Komorbiditätsindex für eine SZT niedrig ist [7]. Die DGHO empfiehlt bei diesen Patienten eine Stammzelltransplantation (Tabelle 3-5). Gemäß den amerikanischen NCCN Richtlinien kann die Postremissionstherapie bei älteren Patienten aus einer kombinierten Therapie aus Cytarabin und einem Anthrazyklin, auch 5+2 Schema genannt, bestehen [32].

Tabelle 3-5: Konventionelle Behandlungsmethoden für Patienten mit akuter myeloischer Leukämie

| Patienten, die für eine intensive Chemotherapie geeignet sind | | |
|--|---|--|
| | ELN-Leitlinie | DGHO-Leitlinie |
| Induktionstherapie (alle Altersgruppen) ("7+3") | 3 Tage eines IV Anthrazyklins: Daunorubicin mindestens 60 mg/m ² ; Idarubicin 12 mg/m ² ; oder Mitoxantron 12 mg/m ² , und 7 Tage kontinuierliche Infusion Cytarabin (100-200 mg/m ²) | Die Standard-Induktionstherapie (3+7 Schema) beinhaltet die Kombination aus der dreitägigen Gabe eines Anthrazyklins/Anthracendions (z. B. Daunorubicin 60 mg/m ² , Idarubicin 10-12 mg/m ² , oder Mitoxantron 10-12mg/m ²) und 7 Tage Cytarabin (100-200mg/m ² kontinuierlich) |
| Konsolidierungstherapie, jüngere Patienten (18-60/65 Jahre) | | |
| Günstiges genetisches Risiko | 2-4 Zyklen Cytarabin mittlerer Dosis (IDAC; 1000-1500 mg/m ² IV über 3 Stunden alle 12h, Tag 1-3; oder 1000-1500 mg/m ² IV über 3 Stunden Tag 1-5 oder 6) | Chemokonsolidierung mit hochdosiertem Cytarabin (HDAC) |
| Mittleres genetisches Risiko | Allogene Stammzelltransplantation (SZT) von passenden oder unabhängigen Spendern - 2-4 Zyklen Cytarabin (1000-1500 mg/m ² IV über 3 Stunden alle 12h, Tag 1-3; oder 1000-1500 mg/m ² IV über 3 Stunden Tag 1-5 oder 6), oder - Hochdosistherapie und autologe SZT | Chemokonsolidierung mit hochdosiertem Cytarabin oder allogene Stammzelltransplantation (SZT) |
| Ungünstiges genetisches Risiko | Allogene SZT von verwandten oder nicht verwandten Spendern | Allogene SZT |
| Konsolidierungstherapie, ältere Patienten (> 60/65 Jahre) | | |
| Günstiges genetisches Risiko | 2-3 Zyklen Cytarabin mittlerer Dosis (500-1000 mg/m ² IV über 3 Stunden alle 12h, Tag 1-3; oder 500-1000 mg/m ² IV über 3 Stunden Tag 1-5 oder 6) | Chemokonsolidierung mit intermediär dosiertem Cytarabin |
| Mittleres/ Ungünstiges genetisches Risiko | kein etabliertes Schema einer intensiven Konsolidierungstherapie; allogene SZT bei Patienten mit niedrigem SZT-Komorbiditätsindex oder bei Patienten, die an einer Studie teilnehmen. | Allogene Stammzelltransplantation |
| Quelle: verändert nach Döhner et al. [7], DGHO [11] | | |

Stammzelltransplantation

Allogene Stammzelltransplantation

Die Postremissionstherapie kann neben der fortgesetzten Chemotherapie aus einer Transplantation mit entweder autologen oder allogenen Stammzellen bestehen. Die allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSCT) ist eine effektive, potentiell kurative Behandlungsmethode in der Konsolidierungsphase. Die Entscheidung für oder gegen eine allogene HSCT hängt von der Beurteilung des Risiko-Nutzen-Verhältnis ab, welches auf zytogenetischen und molekulargenetischen Merkmalen sowie auf patienten- und donorspezifischen Faktoren basiert [37, 38]. Die HSCT wird empfohlen, wenn die Rezidivhäufigkeit ohne Transplantation > 35-40% beträgt. In der Regel werden Patienten mit einem günstigen AML-Subtyp nach der ersten kompletten Remission aufgrund ihres geringen Rückfallrisikos nicht einer Stammzelltransplantation unterzogen. Demgegenüber steht nämlich das Risiko der transplantationsbedingten Mortalität (TRM) [39, 40]. Diese Patienten würden erst nach einem Rückfall und einer wieder erreichten Remission eine Transplantation erhalten. Ältere Patienten über 60 Jahre, die eine schlechtere Prognose haben, können auch schon früher im Verlauf ihrer Erkrankung eine HSCT bekommen. Bei Patienten mit einem ungünstigen AML-Subtyp oder einer FLT3-ITD-Mutation wird aufgrund des hohen Rezidivrisikos die Durchführung einer Transplantation empfohlen, sobald eine Remission erreicht ist. Bei Patienten mit einem intermediären zytogenetischen Risiko sollte in Abhängigkeit, ob ein passender Spender vorhanden ist, eine allogene HSCT diskutiert werden.

In Abbildung 3-1 ist die Entwicklung der Frequenzen allogener Ersttransplantationen in acht europäischen Ländern in den Jahren 2011 bis 2015 dargestellt und die Gesamtfrequenz allogener Transplantationen pro Jahr bezogen auf eine Million Einwohner angegeben [41]. Daraus lässt sich erkennen, dass die Anzahl an allogenen Stammzelltransplantation in Deutschland im Vergleich zu anderen europäischen Ländern deutlich höher liegt, was darauf hindeutet, dass diese Therapieform einen hohen Stellenwert besitzt.

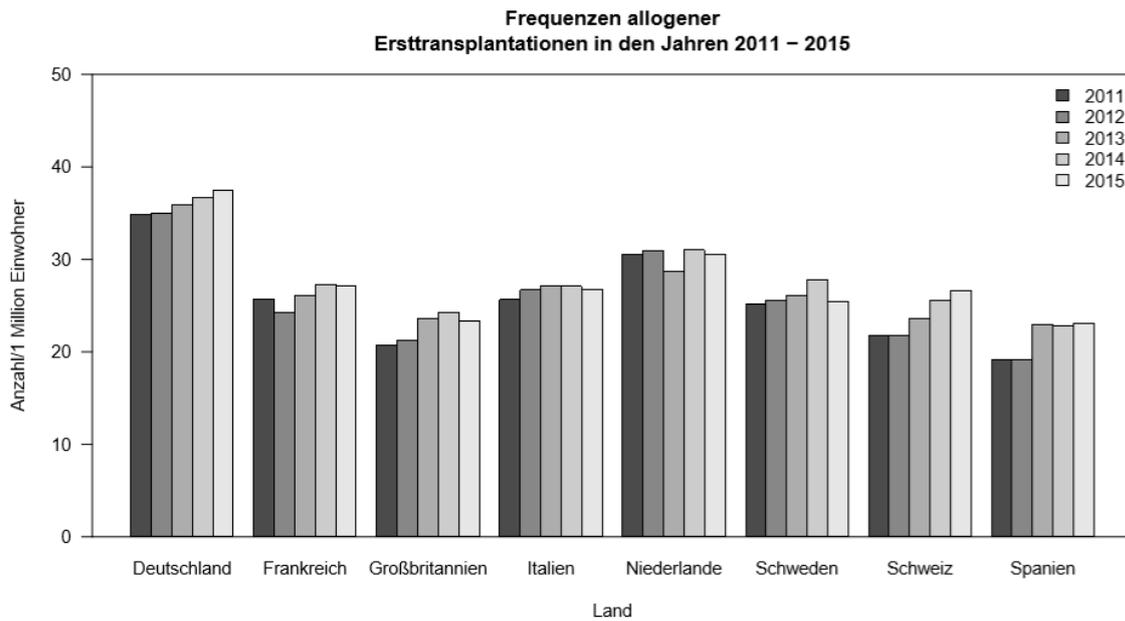


Abbildung 3-1: Entwicklung der Frequenzen allogener Ersttransplantationen in acht europäischen Ländern in den Jahren 2011 bis 2015.

Dies zeigt sich auch in dem Anteil allogener Ersttransplantationen bei Hochrisiko-AML Patienten, der im Jahr 2016 bei ca. 53 % der inzidenten Hochrisiko-AML Patienten liegt. So wurden im Jahr 2016 304 Stammzelltransplantationen durchgeführt, bei einer geschätzten Inzidenz (im Jahr 2016) von 576 Patienten, die für eine intensive Chemotherapie infrage kommen (siehe 3.2.3) [41]. Tabelle 3-6 zeigt die absoluten Fallzahlen sowie die zugehörigen Prozentsätze der Indikationen zur allogenen Ersttransplantation in den letzten Jahren. 2016 wurden 75 Patienten mit therapiebedingter AML transplantiert, was einem Prozentsatz von 2,6 %, gemessen an allen Ersttransplantationen, entspricht. Bei Patienten mit einer AML, die aus einer MDS/MPN hervorgegangen ist, wurden 231 Transplantationen durchgeführt, was einem Prozentsatz von 8 % entspricht. In der Zulassungsstudie zeigte sich, dass in der CPX-351 Gruppe mehr Patienten eine SZT erhielten als in der Kontrollgruppe. Zusätzlich gibt es Hinweise darauf, dass die transplantierten Patienten, die zuvor mit CPX-351 behandelt wurden einen Überlebensvorteil gegenüber Patienten, die eine Standardchemotherapie erhielten haben, aufweisen.

Tabelle 3-6: Verteilung der Indikationen für allogene Ersttransplantationen von blutbildenden Stammzellen in Deutschland.

| Jahr Diagnose/Stadium | 2012 | | 2013 | | 2014 | | 2015 | | 2016 | |
|---------------------------------------|-------------|--------------|-------------|--------------|-------------|--------------|-------------|--------------|-------------|--------------|
| | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % |
| Leukämie | | | | | | | | | | |
| AML 1. CR | 521 | 18,2 | 538 | 18,6 | 591 | 19,9 | 576 | 18,9 | 522 | 18,0 |
| AML nicht 1. CR | 505 | 17,6 | 557 | 19,3 | 601 | 20,3 | 477 | 15,6 | 420 | 14,5 |
| AML therapieassoziiert | * | * | * | * | * | * | 73 | 2,4 | 75 | 2,6 |
| AML transformiert aus MDS/MPN | * | * | * | * | * | * | 247 | 8,1 | 231 | 8,0 |
| ALL 1. CR | 183 | 6,4 | 178 | 6,2 | 203 | 6,8 | 193 | 6,3 | 182 | 6,3 |
| ALL nicht 1. CR | 144 | 5,0 | 138 | 4,8 | 107 | 3,6 | 136 | 4,5 | 134 | 4,6 |
| CML 1. CP | 17 | 0,6 | 22 | 0,8 | 22 | 0,7 | 18 | 0,6 | 17 | 0,6 |
| CML nicht 1. CP | 51 | 1,8 | 33 | 1,1 | 40 | 1,3 | 30 | 1,0 | 34 | 1,2 |
| MDS | 477 | 16,6 | 412 | 14,2 | 464 | 15,6 | 431 | 14,1 | 423 | 14,6 |
| MPN | 105 | 3,7 | 126 | 4,4 | 140 | 4,7 | 147 | 4,8 | 154 | 5,3 |
| CLL | 118 | 4,1 | 129 | 4,5 | 89 | 3,0 | 55 | 1,8 | 55 | 1,9 |
| Summe Leukämie | 2121 | 74,0 | 2133 | 73,8 | 2257 | 76,1 | 2383 | 78,1 | 2247 | 77,5 |
| Lymphoproliferative Erkrankung | | | | | | | | | | |
| Plasmazellerkrankung: Myelom | 218 | 7,6 | 197 | 6,8 | 170 | 5,7 | 156 | 5,1 | 107 | 3,7 |
| Plasmazellerkrankung: andere | 3 | 0,1 | 4 | 0,1 | 6 | 0,2 | 8 | 0,3 | 5 | 0,2 |
| Morbus Hodgkin | 26 | 0,9 | 36 | 1,2 | 29 | 1,0 | 36 | 1,2 | 25 | 0,9 |
| Non-Hodgkin-Lymphom | 272 | 9,5 | 316 | 10,9 | 300 | 10,1 | 262 | 8,6 | 269 | 9,3 |
| Summe Lymphoproliferative Erkrankung | 519 | 18,1 | 553 | 19,1 | 505 | 17,0 | 462 | 15,1 | 406 | 14,0 |
| Solider Tumor | | | | | | | | | | |
| Neuroblastom | 13 | 0,5 | 17 | 0,6 | 6 | 0,2 | 7 | 0,2 | 10 | 0,3 |
| Weichteiltumor | 3 | 0,1 | 2 | 0,1 | 4 | 0,1 | 2 | 0,1 | 3 | 0,1 |
| Ewing-Sarkom | 1 | 0,0 | 1 | 0,0 | 1 | 0,0 | 3 | 0,1 | 1 | 0,0 |
| anderer solider Tumor | 3 | 0,1 | 4 | 0,1 | 3 | 0,1 | 2 | 0,1 | 4 | 0,1 |
| Summe Solider Tumor | 20 | 0,7 | 24 | 0,8 | 14 | 0,5 | 14 | 0,5 | 18 | 0,6 |
| Nicht Maligne Erkrankung | | | | | | | | | | |
| Knochenmarkplasie: SAA | 61 | 2,1 | 41 | 1,4 | 59 | 2,0 | 40 | 1,3 | 58 | 2,0 |
| Knochenmarkplasie: andere | 19 | 0,7 | 23 | 0,8 | 9 | 0,3 | 20 | 0,7 | 13 | 0,4 |
| Thalassämie | 15 | 0,5 | 20 | 0,7 | 18 | 0,6 | 17 | 0,6 | 26 | 0,9 |
| Sichelzellanämie | 14 | 0,5 | 4 | 0,1 | 15 | 0,5 | 22 | 0,7 | 27 | 0,9 |
| primärer Immundefekt | 61 | 2,1 | 69 | 2,4 | 63 | 2,1 | 54 | 1,8 | 64 | 2,2 |
| angeborener Metabolismusdefekt | 24 | 0,8 | 10 | 0,3 | 17 | 0,6 | 13 | 0,4 | 16 | 0,6 |
| Summe Nicht Maligne Erkrankung | 194 | 6,8 | 167 | 5,8 | 181 | 6,1 | 166 | 5,4 | 204 | 7,0 |
| Andere | | | | | | | | | | |
| Autoimmunerkrankung | 6 | 0,2 | 4 | 0,1 | 1 | 0,0 | 1 | 0,0 | 4 | 0,1 |
| andere Erkrankungen | 6 | 0,2 | 11 | 0,4 | 8 | 0,3 | 26 | 0,9 | 19 | 0,7 |
| Summe Andere | 12 | 0,4 | 15 | 0,5 | 9 | 0,3 | 27 | 0,9 | 23 | 0,8 |
| Gesamt | 2866 | 100,0 | 2892 | 100,0 | 2966 | 100,0 | 3052 | 100,0 | 2898 | 100,0 |

* Im Survey 2015 wurde erstmals die therapieassoziierte AML als eigenständige Diagnose abgefragt. Darüber hinaus wird jetzt die AML transformiert aus MDS/MPN separat aufgeführt und nicht mehr zu MDS/MPN gezählt.

Autologe Stammzelltransplantation

Bei der autologen Stammzelltransplantation (Auto-HSZT) werden die Stammzellen dem Patienten, während er sich möglichst in kompletter Remission befindet, selbst entnommen und zu einem späteren Zeitpunkt reinfundiert. Die Auto-HSZT autologe Stammzelltransplantation kommt bei der Behandlung der akuten myeloischen Leukämie nur selten zum Einsatz, sondern wird vor allem bei der Behandlung des multiplen Myeloms und der Lymphome eingesetzt. Dies zeigt sich im Jahresbericht 2016 des Deutschen Registers für Stammzelltransplantationen, indem die Verteilung der Indikationen für autologen Ersttransplantationen von blutbildenden Stammzellen dargestellt ist. Von insgesamt 3381 durchgeführten autologen Stammzelltransplantationen wurden nur 11 bei AML Patienten durchgeführt. 90% der autologen Transplantationen entfielen auf die Gruppe der lymphoproliferativen Erkrankungen. Daraus lässt sich schließen, dass die Verwendung der Auto-HSZT in der Therapie der AML kaum eine Rolle spielt. Große Nachteile bei dieser Form der Transplantation bestehen unter anderem in einer hohen Rückfallrate aufgrund des Fehlens des Graft-vs-Leukämie (GVL)-

Effekt und der theoretischen Möglichkeit einer Transplantatkontamination durch leukämische Zellen [42]. Dennoch hat die Auto-HSZT einige Vorteile, darunter eine niedrige Sterblichkeitsrate, das Fehlen von Graft-vs-Host Disease (GVHD), eine geringere Inzidenz von Spätfolgen und eine bessere Lebensqualität für Überlebende im Vergleich zur Allo-HSCT.

Palliative Therapie

Für ältere Patienten, die nicht für eine intensive Chemotherapie oder die Teilnahme an einer klinischen Studie geeignet sind eine palliative Versorgung als Therapieoption zur Verfügung [43]. Diese Patienten haben im Vergleich zu jüngeren Patienten niedrigere CR-Raten und ein geringeres Langzeitüberleben. Nur sehr wenige Patienten überleben 2 Jahre nach Behandlungsbeginn. Ziel der Behandlung ist demnach eine Lebensverlängerung bei möglichst hoher Lebensqualität. Die Prognose wird durch patienten- und AML-bezogene Faktoren bestimmt. Die Toleranz gegenüber einer intensiven Chemotherapie (ICT) wird durch den allgemeinen Gesundheitszustand und das Vorhandensein von Organstörungen oder Komorbiditäten beeinflusst [44]. Ein Risikofaktor bei älteren AML-Patienten ist die erhöhte Häufigkeit früherer myelodysplastischer Syndrome. Die wichtigste Entscheidung bezüglich der Behandlung mit einer intensiven Chemotherapie ist die Abschätzung des Nutzen-Risikos für den einzelnen älteren Patienten. Patienten, die wahrscheinlich nicht von einer ICT oder einer HSZT profitieren, sollten eine palliative Chemotherapie erhalten. Dabei gilt die Gabe von niedrig dosiertem Cytarabin (LDAC) als Standard [29]. In zwei großen internationalen Studien zeigten die hypomethylierenden Substanzen (HMA) Decitabin und Azacitidin verglichen mit der LDAC-Therapie bessere mittelfristige Ergebnisse mit einer längeren medianen und höheren 1-Jahres-Überlebensrate, führten aber nicht zu einem höheren Anteil an Langzeitüberlebenden [45, 46]. Eine Reihe von Wirkstoffen, die zusätzlich zu der LDAC-Therapie oder zu HMAs gegeben werden können, wurden bereits getestet, bislang aber ohne nennenswerten Erfolg [47-50].

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.

CPX-351 hat seit dem 11.01.2012 den EMA-Status eines Orphan Drug für die Behandlung der akuten myeloischen Leukämie [51]. Orphan Drug-Produkte sind zur Behandlung seltener Krankheiten (Inzidenz in Europa weniger als 5/10.000 bestimmt. Sie werden für Patienten entwickelt, die an einer Krankheit leiden, für die es noch keine oder zumindest keine befriedigende Behandlung gibt [52]. Für die Hochrisiko-AML besteht ein hoher therapeutischer Bedarf, der sich aus der mit den heutigen Behandlungsoptionen verbundenen ungünstigen

Prognosen und der geringen 3-5 Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit (< 10 % bei älteren Patienten, die mit intensiver Chemotherapie behandelt werden [53]) ergibt. Dies verdeutlicht die eingeschränkte Wirksamkeit der existierenden therapeutischen Optionen zur Behandlung der Hochrisiko-AML, die darüber hinaus mit starken Nebenwirkungen verbunden sind. Bei der intensiven Chemotherapie zeigt sich eine höhere Inzidenz an Toxizität, die in veränderten Anforderungen an die Standard-Chemotherapie resultiert. Es besteht ein dringender Bedarf an neuen Therapien, die das Überleben der betroffenen Patienten verlängern, die frühzeitige Mortalität in der Induktionsphase verbessern (die 30-Tage-Mortalität beträgt 13 % [54]) und insgesamt ein besseres Gesamtüberleben erreichen. Im Folgenden wird auf den bisher unzureichend therapeutisch abgedeckten patientenrelevanten Aspekt Mortalität, auf die Schwächen der aktuellen Therapien sowie auf die Erfüllung des ungedeckten Bedarfs durch CPX-351 näher eingegangen.

Schwächen der aktuellen Therapien

Eine Reihe verschiedener Leitlinien medizinisch-wissenschaftlicher Gesellschaften geben Empfehlungen zur Behandlung der Hochrisiko-AML, wobei die Standardtherapie einheitlich ausgewiesen wird [7, 11, 32, 33]. Die Ersttherapie der Hochrisiko-AML bei älteren fitten Patienten, die keine oder wenige Komorbiditäten aufweisen, ist eine intensive Induktions-Chemotherapie, gefolgt von einer Konsolidierungstherapie [55]. Seit mehr als vier Jahrzehnten wird die Kombination von Cytarabin + Anthrazyklin als Induktionstherapie zur Hochrisiko-AML-Behandlung eingesetzt, welche eine vollständige Remission (Remissionsinduktion mit Blasten < 5% im Knochenmark) zum Ziel hat. Das 7+3 Schema, welches in allen AML-Leitlinien einheitlich beschrieben ist, besteht aus Cytarabin (100 bis 200 mg/m²/Tag) durch kontinuierliche Infusion an den Tagen 1 bis 7 zusammen mit Daunorubicin (45 bis 60 mg/m²) an den Tagen 1 bis 3 (7+3 Schema) [7]. Dieses Therapieschema weist eine hohe 30-Tage- und 60-Tage-Mortalität von 13 % bzw. 21 % auf [54]. In der Vergangenheit wurden viele klinische Studien durchgeführt, welche verschiedene Induktions-Chemotherapien bei älteren Patienten miteinander verglichen (Tabelle 3-7).

Tabelle 3-7: Ausgewählte altersspezifische Induktions-Chemotherapie-Studien zur AML.
Quelle: Klepin et al. [56]

| Study | Year | Age (yrs) | n | Treatment arms | CR (%) | Median OS (mos) | p-value for OS | Induction death rate (%) |
|---------------------------|------|-----------|-----|---|--------|-----------------|----------------|--------------------------|
| Standard dose induction | | | | | | | | |
| Löwenberg et al. [8] | 1989 | >65 | 31 | Ara-C, daunorubicin, vincristine | 58 | 5.3 | .015 | 9.7 |
| | | | 29 | Supportive care | 0 | 2.8 | | NA |
| Löwenberg et al. [34] | 1998 | >60 | 242 | Ara-C, daunomycin | 38 | 9.0 | .23 | 6.0 |
| | | | 247 | Ara-C, mitoxantrone | 47 | 9.7 | | 6.0 |
| Goldstone et al. [33] | 2001 | >55 | 328 | Daunorubicin, Ara-C, thioguanine | 62 | No difference | Not reported | 16 |
| | | | 327 | Daunorubicin, Ara-C, etoposide | 50 | | | 26 |
| | | | 656 | Mitoxantrone, Ara-C | 55 | | | 17 |
| Dose-attenuated induction | | | | | | | | |
| Tilly et al. [32] | 1990 | >65 | 46 | Rubidazone, Ara-C | 52 | 12.8 | .12 | 31 |
| | | | 41 | Low dose Ara-C | 32 | 8.8 | | 10 |
| Growth factor support | | | | | | | | |
| Löwenberg et al. [38] | 1997 | >60 | 157 | Daunomycin, Ara-C, GM-CSF | 56 | No difference | .55 | 14 |
| | | | 161 | Daunomycin, Ara-C | 55 | | | 10 |
| Rowe et al. [18] | 2004 | >55 | 125 | Anthracycline, Ara-C | 40 | 8.5 | .11 | 17 |
| | | | 113 | Anthracycline, Ara-C, GM-CSF | 38 | 5.3 | | 26 |
| Stone et al. [36] | 1995 | >60 | 195 | Ara-C, daunorubicin | 54 | 9.4 | .10 | 16 |
| | | | 193 | Ara-C, daunorubicin, GM-CSF | 51 | 9.4 | | 20 |
| MDR1 modulation | | | | | | | | |
| Baer et al. [39] | 2002 | ≥60 | 61 | Ara-C, daunorubicin, etoposide | 46 | No difference | .48 | 20 |
| | | | 59 | Ara-C, daunorubicin, etoposide, PSC-833 | 39 | | | 44 |
| Van der Holt et al. [40] | 2005 | ≥60 | 211 | Daunorubicin, Ara-C | 48 | No difference | .52 | Not reported |
| | | | 208 | Daunorubicin, Ara-C, PSC-833 | 54 | | | |

Abbreviations: AML, acute myelogenous leukemia; Ara-C, cytarabine; CR, complete remission; NA, not applicable; OS, overall survival.

Versuche die konventionelle Induktions-Chemotherapie zu verändern und effizienter zu machen, haben nicht zu einer wesentlichen Verbesserung der Ergebnisse geführt. Dosisreduzierte Behandlungen konnten die Toxizität nicht minimieren [57]. Auch die Kombination aus Cytarabin mit verschiedenen Anthrazyklinen, wie Idarubicin und Mitoxantron ergab keine signifikant verbesserten klinischen Resultate [58]. Die Behandlung älterer Erwachsener mit zuvor unbehandelter AML unter Gabe einer Kombination aus Cytarabin und je einem der Antrazykline Daunorubicin, Idarubicin und Mitoxantron ergab keinen Unterschied im krankheitsfreien Gesamtüberleben oder in der Toxizität. Auch die Verabreichung von Etoposid führte zu keiner Verbesserung im Überleben der Patienten [59]. Darüber hinaus wurde der Einsatz von hämatopoetischen Wachstumsfaktoren, wie GM-CSF untersucht. Es konnte keine Verbesserung im Überleben und der Ansprechrate festgestellt werden [58, 60]. Die zusätzliche Gabe des Cyclosporin-Analogons PSC-833, einem

Multiresistenz-Modulator, innerhalb der Induktionsphase ergab keinen zusätzlichen Nutzen in Bezug auf das Ansprechen oder das Überleben [61, 62]. Im Gegenteil, PSC-833 führte zu einer erhöhten Sterblichkeitsrate. Als weitere alternative Induktionstherapie wurde die parallele Gabe von Hochdosis-Cytarabin (2000 mg/m² Körperoberfläche) und Fludarabin (30 mg/m² Körperoberfläche) an den Tagen 1 bis 5 analysiert. Im Vergleich zur 7+3 Standardchemotherapie schnitt dieser Therapieansatz jedoch im 4-Jahresüberleben schlechter ab und zeigt darüber hinaus keine signifikanten Vorteile [63].

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass keine auf die ältere erwachsenen AML-Patienten zugeschnittene Abänderung der standardisierten 7+3 Induktionstherapie zu signifikant besseren klinischen Resultaten geführt hat. In Bezug auf die chemotherapeutische Konsolidierung wird der hohe therapeutische Bedarf durch den Fakt verdeutlicht, dass die Leitlinie der ELN kein bevorzugt empfohlenes Therapieschema angibt [7]. Hochdosierte Cytarabin-basierte Therapien können bei Patienten zu einer verbesserten Ansprechdauer führen, allerdings zu Lasten einer erhöhten frühzeitigen behandlungsbedingten Mortalität. Hieraus wird die große Notwendigkeit einer innovativen Therapie für Patienten mit neu diagnostizierter, Hochrisiko-(sekundärer) AML, die für eine intensive Chemotherapie in Frage kommen, deutlich. Der Zulassungsantrag für CPX-351 wurde am 15.09.2017 an die EMA gestellt. Im Oktober 2017 wurde CPX-351 durch die Arzneimittelzulassungsbehörde (MHRA) die Bezeichnung „Promising Innovative Medicine“ (PIM) verliehen. Diese Bewertung basierte darauf, dass CPX-351 zur Behandlung eines lebensbedrohlichen Zustandes indiziert ist und einen hohen ungedeckten Bedarf adressiert. Die randomisierte Phase-III-Zulassungsstudie von CPX-351 zeigte, dass CPX-351 einen großen Vorteil gegenüber den derzeit verwendeten Methoden bietet und ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis aufweist [64]. Hervorzuheben ist, dass die Zulassungsstudie 301 die erste randomisierte Studie bei AML-Patienten ist, die ein Überlebensvorteil gegenüber dem 7+3-Schema nachweist. Das Gesamtüberleben und die Ansprechraten (CR, CR+CRi) zeigten alle eine signifikante Verbesserung der CPX-351 Behandlungsgruppe im Vergleich zum 7+3 Schema. Die gezielte Verabreichung von CPX-351 stellt einen verbesserten Mechanismus für die Medikamentenabgabe dar, zeigt eine höhere Wirksamkeit mit einer niedrigeren kumulativen Dosis von Daunorubicin und Cytarabin im Vergleich zur 7+3 und hat das Potential, systemische Effekte im Zusammenhang mit der freien Verabreichung von Medikamenten zu reduzieren.

Diese Eigenschaften können nach einer intensiven zytotoxischen Therapie mit kurativer Absicht zu verbesserten klinischen Ergebnissen führen, insbesondere bei Hochrisiko-AML Patienten, für die ein ungedeckter medizinischer Bedarf besteht. Die neuesten Versionen der AML Leitlinien haben CPX-351 bereits als Alternative der 7+3 Standardinduktionstherapie sowie als adäquate Konsolidierungstherapie zur Behandlung von Patienten mit neu diagnostizierter, Hochrisiko-(sekundärer) AML, die für eine intensive Chemotherapie in Frage kommen, in ihre Empfehlungen aufgenommen [7, 11, 32].

Mortalität

Die AML ist eine ernste und lebensbedrohliche Erkrankung, deren durchschnittliches diagnostisches Alter 72,4 Jahre beträgt [27]. Angesichts der schlechten Prognose für AML-Patienten mit hohem Risiko und der Einschränkung der derzeitigen Behandlungsmöglichkeiten besteht nach wie vor ein ungedeckter medizinischer Bedarf an neuen Wirkstoffen. Ältere Patienten tragen ein erhöhtes Risiko, auf Grund der angewendeten Behandlungsform zu sterben. Erhöhte Morbidität und Mortalität während der Induktionsperiode (30-Tage- und 60-Tage-Mortalität von 13 % bzw. 21 % bei Behandlung mit der 7+3 Therapie) scheinen in direktem Zusammenhang mit dem Alter zu stehen [54]. Darüber hinaus führen die derzeitigen Therapieoptionen bei der älteren Bevölkerung zu signifikant geringeren 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit. Eine Analyse des SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results) Registers (1996-2004) [65], welches Informationen zu Krebsstatistiken in den USA bereitstellt, zeigte, dass erwachsene AML Patienten unter 65 Jahren eine 5-Jahres-Überlebensrate von 34,4 % aufweisen, wohingegen die 5-Jahres-Überlebensrate über 65 Jahren nur 4,3% betrug (Abbildung 3-2).

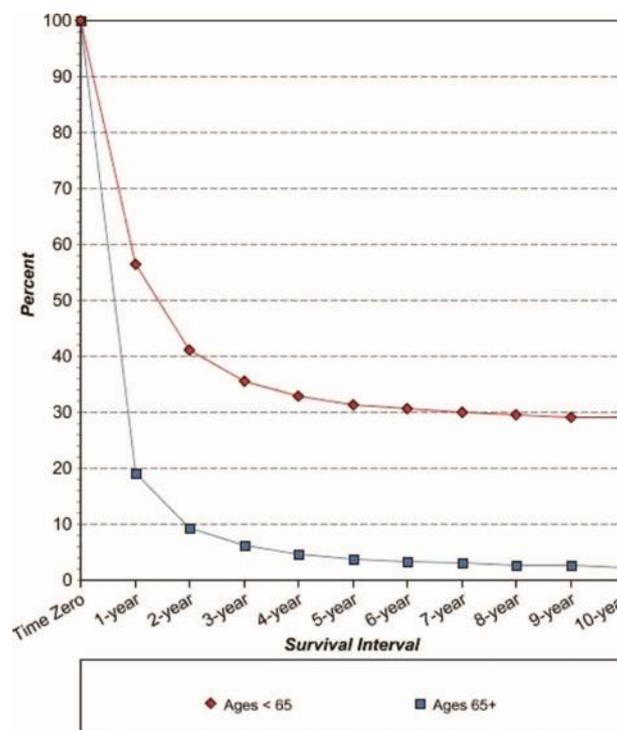


Abbildung 3-2: Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) relative Überlebensraten für AML nach Altersgruppen, 1988-2004

Ältere Erwachsene erreichen mit geringerer Wahrscheinlichkeit eine vollständige Remission (CR) oder bleiben nach Erreichen einer Komplettremission rückfallfrei. Dies wird bei der Betrachtung einer retrospektiven Analyse von 5 Studien an erwachsenen AML-Patienten deutlich, die mit einer freien Arzneimitteldosierung Cytarabin und Daunorubicin (7+3 Schema) oder Mitoxantron + Etoposid behandelt wurden [66]. Die klinischen Studien der Southwest

Oncology Group (SWOG) zeigten für die Patienten unter 60 Jahren eine Komplettremission von 64 % mit einem krankheitsfreien Überleben von 21,5 Monaten und einer medianen Gesamtüberlebensdauer (OS) von 18,8 Monaten (Tabelle 3-8). Patienten mit einem biologischen Alter von 75 Jahren hingegen erreichen nur zu 33 % eine komplette Remission. Deren krankheitsfreies Überleben liegt bei 8,9 Monaten und deren mediane Gesamtüberlebensdauer (OS) beträgt nur 3,5 Monate.

Tabelle 3-8: Behandlungsergebnisse der klinischen Studien der Southwest Oncology Group (SWOG).

| | ≤55 years (n=368) | 56-65 years (n=246) | 66-75 years (n=274) | >75 years (n=80) |
|---|----------------------|------------------------|------------------------|---------------------|
| Response, n/(%) | | | | |
| CR | 235 (64) | 113 (46) | 108 (39) | 26 (33) |
| Resistant disease | 99 (27) | 91 (37) | 101 (37) | 29 (36) |
| Median overall survival, n/(95% CI) | 18.8 (14.9-22.6) | 9.0 (8.1-10.2) | 6.9 (5.4-7.7) | 3.5 (1.4-6.1) |
| Median disease-free survival, n/(95% CI) | 21.6 (15.8-25.5) | 7.4 (6.5-8.8) | 8.3 (6.3-10.2) | 8.9 (5.8-10.8) |

*n=968; 7+3 freie Arzneimitteldosierung (Cytarabin und Daunorubicin) oder Mitoxantron + Etoposid in Dosierungen, die typischerweise bei Patienten ≥55 Jahren eingesetzt werden.

Die Wahrscheinlichkeit des Todes innerhalb der ersten 30 Tage nach der ersten Remissionsinduktion nach Alter und ECOG-Performance Status wird in Tabelle 3-9 zusammengefasst. Bei Patienten mit einem ECOG Performance Status von 2 oder 3 hatte das Alter einen dramatischen Effekt: 82% der Patienten über 75 Jahre mit einem Leistungsstatus von 3 starben innerhalb von 30 Tagen nach Beginn der Induktion [66].

Tabelle 3-9: Sterblichkeit innerhalb von 30 Tagen nach Beginn der Induktion zur Behandlung von AML*.

| Performance Status | <56 years (n=364) | 56-65 years (n=242) | 66-75 years (n=270) | >75 years (n=79) |
|--|----------------------|------------------------|------------------------|---------------------|
| Early deaths** by performance status, no./no. total patients (%) | | | | |
| 0 | 3/129 (2) | 8/72 (11) | 9/73 (12) | 2/14 (14) |
| 1 | 6/180 (3) | 6/112 (5) | 20/126 (16) | 7/40 (18) |
| 2 | 1/46 (2) | 6/34 (18) | 16/52 (31) | 7/14 (50) |
| 3 | 0/9 (0) | 7/24 (29) | 9/19 (47) | 9/11 (82) |

*n=968; 7+3 freie Arzneimitteldosierung (Cytarabin und Daunorubicin) oder Mitoxantron + Etoposid in Dosierungen, die typischerweise bei Patienten ≥55 Jahren eingesetzt werden.

Es ist festzustellen, dass viele ältere Patienten nach der Diagnose der AML unbehandelt bleiben. Eine von Medeiros durchgeführte Analyse großer Datenmengen von Behandlungsmustern- und ergebnissen bei älteren Patienten mit AML in den USA zeigte, dass der prozentuale Anteil an

unbehandelten Patienten mit zunehmendem Alter ansteigt [67]. Während der Anteil unbehandelter Patienten im Alter von 66 bis 70 Jahren bei 8,8% liegt, steigt dieser Anteil bei Patienten zwischen 76 und 80 Jahren auf 23,3% an. Bei AML Patienten mit vorhergegangener MDS beträgt der Anteil an unbehandelten Patienten laut Medeiros 19%. Eine Analyse des SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results) Registers (2012), welches Informationen zu Krebsstatistiken in den USA bereitstellt, zeigte, dass 52,7% der älteren AML-Patienten (Alter ≥ 65 Jahre) in den ersten zwei Monaten nach Diagnosestellung verstarben [68].

Aus der aktuellen Literatur zur Hochrisiko-AML (einschließlich t-AML und AML-MRC) ergeben sich jedoch Hinweise darauf, dass zytogenetische und molekularbiologische Aberrationen eine immer wichtigere Rolle bei der Bestimmung der Krankheitsprogression spielen und die Gewichtung des Patientenalters in diesem Punkt abnimmt [10, 69]. Bei der Betrachtung des medianen Gesamtüberlebens der Hochrisiko-AML-Subgruppen fällt auf, dass vor allem jüngere und ältere Patienten mit sekundärer AML einen ähnlichen Krankheitsverlauf aufweisen. Das mediane Überleben der Patienten mit sekundärer AML über 60 Jahren liegt bei 4,7 Monaten und mit t-AML bei 5,4 Monaten, bei jüngeren Patienten liegt das mediane Überleben bei 5 Monaten (sAML) und bei 11,2 Monaten (t-AML) [10]. Diese Ergebnisse werden durch die Registerstudie von Hulegardh 2015 bestätigt [70].

Der ähnliche Krankheitsverlauf begründet unter anderem, dass CPX-351 für Erwachsene mit neu diagnostizierter t-AML und AML-MRC ohne Eingrenzungen des Patientenalters zugelassen wurde. Weiterhin ausschlaggebend dafür ist die ähnliche Prognose dieser Hochrisiko-AML Gruppen für jüngere und ältere Patienten. Eine englische populationsbasierte Studie gibt die aktuelle 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate der t-AML mit 2,4 % und der AML-MRC mit 2,8 % an [27]. Die mediane Überlebensrate für diese Untergruppen betrug 3-4 Monate. In der dänischen Registerstudie von Granfeldt Østgård 2015 liegt die 1-Jahres Überlebensrate der sekundären AML bei intensiver Chemotherapie deutlich unter der 1-Jahres Überlebensrate der de novo AML (de novo AML 65 %, non-MDS-sAML 31 % und t-AML 45 %, Abbildung 3-3) [71].

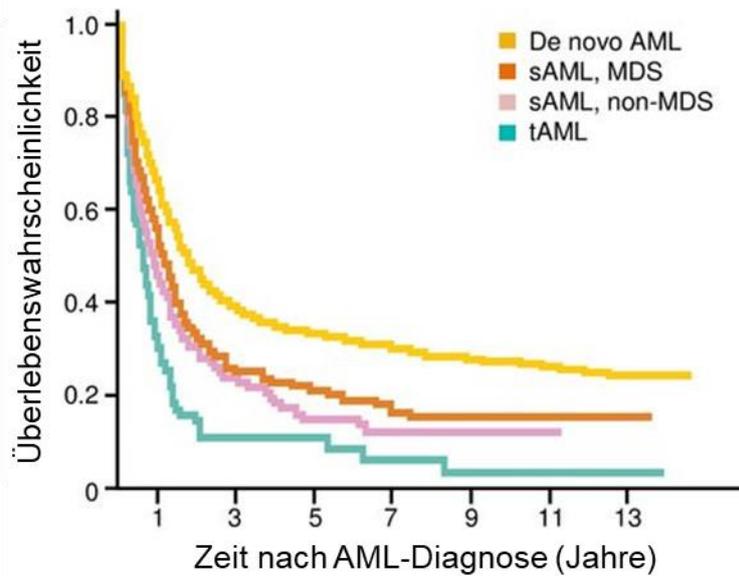


Abbildung 3-3: Kaplan-Meier Kurven des Überlebens nach Art der akuten myeloischen Leukämie (AML) bei 1567 Patienten mit intensiver Chemotherapie (Abgeändert nach Granfeldt Østgård et al. [71]).

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass die Hochrisiko-AML trotz intensiver klinischer Forschung eine tödliche Krankheit bleibt und nach wie vor ein ungedeckter medizinischer Bedarf an neuen Wirkstoffen mit erhöhtem klinischen Nutzen besteht. Es besteht ein dringender Bedarf an neuen Therapien, die das Überleben verlängern, die frühzeitige Induktionsmortalität verbessern und es auch Hochrisiko-AML Patienten ermöglichen, von Fortschritten bei der Transplantation zu profitieren.

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.

Epidemiologie der AML und der Hochrisiko-AML (AML-MRC und t-AML)

Das Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) am Robert-Koch Institut (RKI) sammelt die Daten der Landeskrebsregister. Auf Basis der lokal erhobenen Daten ermittelt das ZfKD die Zahl der Krebserkrankungen in Deutschland. Im Jahr 2014 wurden in Deutschland laut RKI ca. 13.700

Personen mit Leukämien neu diagnostiziert, davon 7.640 Männer und 6.060 Frauen [25]. Die Inzidenz bei Männern ist leicht höher als bei Frauen. Die Gruppe der Leukämien umfasst die ICD10-Kodes C91 – C95. Die Erkrankung der Akuten Lymphatischen Leukämien (ALL) (C91) hat einen Anteil von etwa 7%, die Chronisch Lymphatische Leukämie (CLL) (C91.1) einen Anteil von ca. 40%, die Akute Myeloische Leukämie (AML) (C92.0) einen Anteil von etwa 21% der Fälle, die Chronische Myeloische Leukämie (CML) (C92.1) umfasst etwa 7% der Fälle und die sonstigen, nicht näher bezeichneten Leukämieformen machen ca. 24% der Fälle aus, zu denen die Leukämien mit den ICD10 Kodes C93-C95 zählen (Tabelle 3-10) [25]. Der Kode C93 steht für die Monozytenleukämie, der Kode C94 für sonstige Leukämien näher bezeichneten Zelltyps und der Kode C95 für Leukämien nicht näher bezeichneten Zelltyps.

Tabelle 3-10: Anteile der verschiedenen Leukämieformen an allen Neuerkrankungen C91 – 95, nach Geschlecht, Deutschland 2013 – 2014

| Geschlecht | ALL ^a | CLL ^b | AML ^c | CML ^d | Sonstige ^e |
|---------------|------------------|------------------|------------------|------------------|-----------------------|
| Männer | 7 % | 42 % | 19 % | 7 % | 24 % |
| Frauen | 7 % | 38 % | 22 % | 8 % | 25 % |

a: Akute Lymphatische Leukämie (C91.0); b: Chronische Lymphatische Leukämie (C91.1); c: Akute Myeloische Leukämie (C92.0); d: Chronische Myeloische Leukämie (C92.1); e: inkl. ungenau bezeichnete Leukämieformen
Quelle RKI [25]

Ca. 4% der Leukämie-Patienten sind jünger als 15 Jahre. Das Erkrankungsrisiko sinkt bei Kindern und jungen Erwachsenen zunächst weiter ab und steigt dann ab dem 30. Lebensjahr kontinuierlich an, wobei das Erkrankungsrisiko für Männer gegenüber Frauen leicht erhöht ist. Tabelle 3-11 stellt die epidemiologischen Kennzahlen des RKI zur Leukämie mit den ICD10 Kodes C91 – C95 dar [25]. Die Prognose für 2018 geht von 8.200 Neuerkrankungen bei Männern und 6.400 Neuerkrankungen bei Frauen aus. Die Prävalenz der Leukämieerkrankungen liegt höher als die Inzidenz, so dass im Jahr 2014 21.400 prävalente Fälle von Männern und ca. 16.000 prävalente Fälle bei Frauen berichtet werden, die im Jahr 2018 auf 34.500 und 26.500 ansteigen [25]. Während die Inzidenz in diesem Zeitraum um 6,2% ansteigt, steigt die Prävalenz um 38,7%. In einer Studie von Nennecke et al. ist das 5-Jahres-Überleben von AML-Patienten mit 24,1% angegeben [20]. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei Männern bei 71 und bei Frauen bei 73 Jahren.

Tabelle 3-11: Epidemiologische Kennzahlen Leukämie (C91 – C95)

| Maßzahlen | 2014 | | Prognose 2018 | |
|--|--------|--------|---------------|--------|
| | Männer | Frauen | Männer | Frauen |
| Neuerkrankungen | 7.640 | 6.060 | 8.200 | 6.400 |
| Rohe Inzidenzrate (je 100.000) | 19,3 | 14,7 | 20,4 | 15,5 |
| Altersstandardisierte Inzidenzrate ES (je 100.000) | 13,6 | 8,9 | 13,9 | 9,1 |
| Mittleres Erkrankungsalter Leukämie (Median) | 71 | 73 | | |
| Sterbefälle | 4.168 | 3.575 | 4.290 | 3.579 |
| Rohe Sterberate (je 100.000) | 10,5 | 8,7 | 10,7 | 8,6 |
| Altersstandardisierte Sterberate (je 100.000) | 6,4 | 4,0 | 6,5 | 3,9 |
| Prävalenz | 21.400 | 16.000 | 34.500 | 26.500 |
| Quelle: RKI [25] | | | | |

Die AML als Untergruppe der Leukämieerkrankungen lässt sich anhand der Daten des RKI beschreiben [25]. Für bestimmte Fragestellungen, die sich nicht aus den RKI Daten ableiten lassen, wird auf Informationen des Tumorregisters München (TRM) zurückgegriffen (Tabelle 3-12) [72]. Das TRM bietet Auswertungen zu Krebshäufigkeiten von Kliniken und Ärzte für ganz Oberbayern, die Stadt und den Landkreis Landshut (4,69 Mio. Einwohner). Die Prävalenz der AML ist weitgehend stabil und liegt bei ca. 13,7 / 100.000 Einwohner [73-75].

In Tabelle 3-12 sind die Anzahl an Neuerkrankungen der AML, gemäß ICD10 C92.0, dargestellt. Insgesamt werden vom RKI für das Jahr 2014 von 1.423 Neuerkrankungen bei Männern und 1.307 Neuerkrankungen bei Frauen berichtet. Da die Daten des Robert Koch Institutes zur Inzidenz nach Altersgruppen nur die Gruppen zwischen 15 – 19 Jahre und 20 – 24 Jahre abbilden, wird hier die Gruppe 15 – 19 Jahre mit einbezogen, obwohl sich die Zulassung von CPX-351 nur auf erwachsene Patienten bezieht. Für die Altersgruppen >15 Jahre ergibt sich eine Fallzahl von 1.398 Männer und 1.286 Frauen. Die rohe Inzidenzrate beträgt 4,1 / 100.000 für die Männer > 15 Jahre und 3,6 / 100.000 für die Frauen > 15 Jahre.

Tabelle 3-12: Epidemiologische Kennzahlen AML (C92.0)

| Maßzahlen | 2014 | |
|--|--------|--------|
| | Männer | Frauen |
| Neuerkrankungen Leukämie | 7.640 | 6.060 |
| Neuerkrankungen AML (C92.0) | 1.423 | 1.307 |
| Neuerkrankungen AML (C92.0) >15 Jahre | 1.398 | 1.286 |
| Rohe Inzidenzrate AML (je 100.000) | 3,6 | 3,2 |
| Rohe Inzidenzrate AML (je 100.000) >15 Jahre | 4,1 | 3,6 |
| Altersstandardisierte Inzidenzrate AML (je 100.000) | 2,4 | 1,9 |
| Inzidenzrate des TRM (BRD-S, 1998 - 2015) | 4,4 | 3,3 |
| Mittleres Erkrankungsalter (Median, 1998 - 2015) (TRM) | 70,1 | 70,6 |
| Mittleres Sterbealter (Median, 1998 – 2015) (TRM) | 72,5 | 73,7 |
| Quelle: RKI, TRM [25, 72] | | |

Die Daten des Tumorregisters München sind leicht höher als die Angaben des RKI. So wird die durchschnittliche Inzidenzrate nach BRD Standard über den Zeitraum 1998 – 2015 mit 4,4 / 100.000 für Männer ausgewiesen und liegt bei 3,3 / 100.000 für Frauen.

Das mittlere Erkrankungsalter der AML im Zeitraum von 2007-2015 lag im Durchschnitt bei 66,7 Jahren für Männer und 67,0 Jahren für Frauen (Abbildung 3-4) [72].

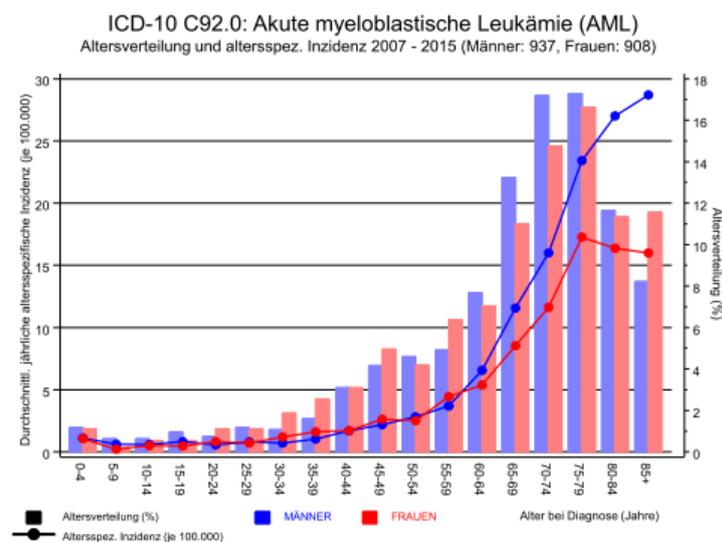


Abbildung 3-4: Altersverteilung und altersspezifische Inzidenz

Gleichzeitig zeigen die Daten des Tumorregisters München, dass der Anteil der AML Patienten, die innerhalb des ersten Jahres versterben, bei 50,1% liegt. Das mediane Sterbealter

aller AML Patienten liegt in den Jahren 1998 – 2015 zwischen 72,5 Jahren bei Männern und 73,7 Jahren bei Frauen. Die Erkrankung ist demnach durch eine hohe und kurzfristige Mortalität gekennzeichnet [72].

Hochrisiko-AML

CPX-351 ist zugelassen für besondere Subtypen der AML entsprechend der WHO Klassifikation, die therapiebedingte AML (t-AML) und die AML mit myelodysplastischen Veränderungen (AML-MRC) [76]. Sie werden im Folgenden als Hochrisiko-AML zusammengefasst [7]. Die beiden Subtypen der Hochrisiko-AML können eindeutig spezifischen morphologischen Codes zugeordnet werden. Der Code 9895 umfasst die AML-MRC und der Code 9920 die t-AML [77]. Die WHO definiert die t-AML als AML, die als Spätkomplikation einer zytotoxischen Behandlung und/oder Radiotherapie auftritt. Die AML-MRC wird definiert durch das Vorhandensein einer multilinearen Dysplasie bzw. Myelodysplasie-assoziierten zytogenetischen Veränderungen oder als AML, die in Folge einer vorangegangenen myeloischen Erkrankung entstanden ist. Die t-AML und AML-MRC sind mit einer deutlich schlechteren Prognose als die de novo AML assoziiert [7]. Dies gilt sowohl für die jüngeren als auch die älteren AML Patienten [43].

Daten zur Inzidenz und Prävalenz des Robert Koch Instituts

Angaben zur Inzidenz und Prävalenz in dem Zeitraum von 2010-2014 konnten bezogen auf die morphologischen Codes beim RKI angefragt werden [78]. Dabei gilt zu beachten, dass die Schätzung ca. 12% über der Zahl der tatsächlich erfassten Fälle liegt. Aus den Daten lässt sich ableiten, dass es insgesamt im Jahr 2014 380 neue Fälle von AML-MRC (9895) bei Patienten über 60 Jahre und 48 Fälle unter 60 Jahren gab. Bei der t-AML (9920) wurden 14 neue Fälle bei Patienten über 60 Jahren und 10 neue Fälle bei Patienten unter 60 Jahren diagnostiziert (Tabelle 3-13). Durchschnittlich gab es in den Jahren 2010 bis 2014 bei den Männern 36 Fälle mit AML-MRC und 4 Fälle mit t-AML unter 60 Jahren und 201 bzw. 9 Fälle über 60 Jahren pro Jahr. Bei den Frauen wurde von insgesamt 25 Fällen AML-MRC und 7 Fällen t-AML unter 60 Jahren und 152 bzw. 12 Fällen über 60 Jahren berichtet.

Anhand der Daten lässt sich ableiten, dass mit 80,82% der größte Anteil der Patienten über 60 Jahre alt ist, welcher auch der Patientenpopulation aus der Zulassungsstudie entspricht. Dies zeigt, dass mit der Wahl der Patienten, die in die Studie eingeschlossen wurden, hinsichtlich des Alters, eine Großteil der AML-Erkrankten abgebildet wurde.

Tabelle 3-13: Inzidenz der Population mit den morphologischen Kodes 9920 und 9895

| Geschlecht | Morphologie | Alter | 2010 | 2011 | 2012 | 2013 | 2014 | 2010-2014 |
|------------------|-------------|------------|------|------|------|------|------|-----------|
| Männer | 9895 | < 60 Jahre | 35 | 36 | 37 | 42 | 28 | 178 |
| | | ≥ 60 Jahre | 173 | 205 | 189 | 225 | 214 | 1006 |
| | 9920 | < 60 Jahre | 2 | 5 | 4 | 6 | 3 | 20 |
| | | ≥ 60 Jahre | 9 | 12 | 9 | 9 | 8 | 47 |
| Frauen | 9895 | < 60 Jahre | 27 | 28 | 27 | 25 | 20 | 127 |
| | | ≥ 60 Jahre | 117 | 141 | 169 | 166 | 166 | 759 |
| | 9920 | < 60 Jahre | 3 | 7 | 7 | 10 | 7 | 34 |
| | | ≥ 60 Jahre | 10 | 14 | 21 | 9 | 6 | 60 |
| Gesamt | 9895 | < 60 Jahre | 62 | 64 | 64 | 67 | 48 | 305 |
| | | ≥ 60 Jahre | 290 | 346 | 358 | 391 | 380 | 1765 |
| | 9920 | < 60 Jahre | 5 | 12 | 11 | 16 | 10 | 54 |
| | | ≥ 60 Jahre | 19 | 26 | 30 | 18 | 14 | 107 |
| Quelle: RKI [78] | | | | | | | | |

Die 5-Jahres-Prävalenz der Männer, die zwischen 2010 und 2014 an AML-MRC erkrankten und Ende 2014 noch lebten, lag bei 267 und bei Frauen bei 200 Fällen. Bei der t-AML wird die 5-Jahres-Prävalenz mit 15 bzw. 28 Fällen angegeben. Insgesamt liegt die 5-Jahres-Prävalenz der Hochrisiko-AML bei 510 Fällen (Tabelle 3-14).

Tabelle 3-14: Ausgezählte 5-Jahres-Prävalenz zwischen 2010 und 2014 erkrankte und Ende 2014 noch lebende Personen (alle Bundesländer)

| Histologie | Alter bei Diagnose | Männer | Frauen | gesamt |
|------------------|--------------------|--------|--------|--------|
| 9895 | 0 – 59 | 94 | 65 | 159 |
| | 60 plus | 173 | 135 | 308 |
| | Gesamt | 267 | 200 | 467 |
| 9920 | 0 – 59 | 8 | 15 | 23 |
| | 60 plus | 7 | 13 | 20 |
| | Gesamt | 15 | 28 | 43 |
| gesamt | 0 – 59 | 102 | 80 | 182 |
| | 60 plus | 180 | 148 | 328 |
| | gesamt | 282 | 228 | 510 |
| Quelle: RKI [78] | | | | |

Daten zur Inzidenz des AMLSG BiO Registers

Weitere Daten zur Inzidenz der t-AML und der sekundären AML liefert eine populationsbasierte Registerstudie von Nagel et al. In dieser Studie wurden 3.525 AML Patienten im Alter von 18-94 Jahren (Median: 65 Jahre) in dem Zeitraum von Januar 2012 bis Dezember 2014 hinsichtlich genetischer und klinischer Merkmale charakterisiert und im Rahmen des AMLSG BiO-Registers verfolgt [79]. Dieses Register bietet zuverlässige populationsbasierte Verteilungen von genetischen, klinischen und therapeutischen Merkmalen je nach Alter. Ziel der Registerstudie ist es alle Patienten ab 18 Jahren mit neu diagnostizierter AML, basierend auf lokaler Knochenmark- und peripherer Blutuntersuchung, an allen 63 Zentren der Deutsch-Österreichischen AML-Studiengruppe (AMLSG) zu registrieren. Die Blutproben wurden über Nacht per Kurierdienst an die AMLSG-Referenzlabors für zytogenetische und molekulargenetische Analysen (Universität Ulm, Medizinische Hochschule Hannover) geschickt. Alle AML-Fälle wurden gemäß der Leitlinie der Weltgesundheitsorganisation (WHO) von 2008 [1] klassifiziert und gemäß der ELN-Klassifikation von 2010 [80] risikostrukturiert. Die WHO Klassifikation wurde 2016 aktualisiert. Dabei haben sich für die Kategorie der t-AML keine Änderungen ergeben und auch die Kategorie der AML-MRC wurde nur hinsichtlich der Fälle mit Merkmalen, die auf eine schlechte Prognose hindeuten, ergänzt.

Unabhängig vom Geschlecht wurden die meisten AML-Fälle in der Altersgruppe ab 70 Jahren beobachtet (N=1396, 39,7%), 24,88% der Patienten waren zwischen 60 und 69 Jahren (N=876), 23,86 zwischen 45 und 59 (N=840) und 11,62 % jünger als 45 Jahre (N=409). Dies ist ein weiterer Hinweis darauf, dass die in der Studie gewählten Patientenpopulation einem Großteil der AML-Patienten in Deutschland entspricht. Sowohl bei Männern als auch bei Frauen nahmen die Inzidenzraten mit dem Alter zu. Die meisten registrierten Fälle wurden als de novo AML (82,1%) klassifiziert, gefolgt von sekundärer AML, die sich nach einem myelodysplastischen Syndrom entwickelt (13,6%) und therapie-assoziiertes AML (4,3%) (Tabelle 3-15).

Tabelle 3-15: Studienpopulation des AMLSG BiO Registers 2012-2014

| | | N=3,521 Median (Q1;Q3) | N=1,939 Median (Q1;Q3) | N=1,582 Median (Q1;Q3) | p-value* |
|------------------------------------|---------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|----------|
| Age (years) | | 65 (54;74) | 66 (55;74) | 64 (52;74) | 0.0083 |
| BMI (kg/m ²) | | 26 (23;29) | 26 (24;29) | 25 (23;29) | <0.001 |
| | | N (%) | N (%) | N (%) | |
| Age classes (years) | <45 | 409 (11.62) | 212 (51.83) | 197 (48.17) | 0.0091 |
| | 45 - 59 | 840 (23.86) | 428 (50.95) | 412 (49.05) | |
| | 60 - 69 | 876 (24.88) | 501 (57.19) | 375 (42.81) | |
| | ≥70 | 1,396 (39.65) | 798 (57.16) | 598 (42.84) | |
| Country | Germany | 3,251 (92.33) | 1,793 (55.15) | 1,458 (44.85) | 0.7322 |
| | Austria | 270 (7.67) | 146 (54.07) | 124 (45.93) | |
| Year of diagnosis | 2012 | 994 (28.23) | 556 (55.94) | 438 (44.06) | 0.7559 |
| | 2013 | 1,209 (34.34) | 657 (54.34) | 552 (45.66) | |
| | 2014 | 1,318 (37.43) | 726 (55.08) | 592 (44.92) | |
| Type | de novo AML | 2891 (81.1) | 1580 (81.5) | 1311 (82.9) | <0.001 |
| | secondary AML | 478 (13.6) | 295 (15.2) | 183 (11.6) | |
| | therapy-related AML | 152 (4.3) | 64 (3.3) | 88 (5.5) | |
| Prevalence of <i>FLT3</i> -ITD | | 666 (18.93) | 306 (45.95) | 360 (54.05) | <0.001 |
| Prevalence of <i>FLT3</i> -TKD | | 219 (6.23) | 109 (49.77) | 110 (50.23) | 0.1024 |
| Prevalence of <i>NPM1</i> mutation | | 914 (25.97) | 418 (45.73) | 496 (54.27) | <0.001 |
| Prevalence of <i>CEBPA</i> | monoallelic | 86 (5.40) | 40 (46.51) | 46 (53.49) | 0.0633 |
| | biallelic mutation | 70 (2.37) | 43 (61.43) | 27 (38.57) | |
| 2010 ELN classification | Favorable | 534 (20.18) | 275 (51.50) | 259 (48.50) | 0.4590 |
| | Intermediate-1 | 819 (30.95) | 452 (55.19) | 367 (44.81) | |
| | Intermediate-2 | 735 (27.78) | 409 (55.65) | 326 (44.35) | |
| | Adverse | 558 (21.09) | 308 (55.20) | 250 (44.80) | |
| HCT-Comorbidity Index | 0 | 1,337 (38.96) | 715 (53.48) | 622 (46.52) | 0.1364 |
| | 1-2 | 1,152 (33.57) | 639 (55.47) | 513 (44.53) | |
| | ≥ 3 | 943 (27.48) | 544 (57.69) | 399 (42.31) | |
| ECOG | 0 | 1,416 (40.38) | 777 (54.87) | 639 (45.13) | 0.7118 |
| | 1 | 1,491 (42.51) | 809 (54.26) | 682 (45.74) | |
| | 2 | 452 (12.89) | 262 (57.96) | 190 (42.04) | |
| | 3 | 129 (3.68) | 73 (56.59) | 56 (43.41) | |
| | 4 | 19 (0.54) | 11 (57.89) | 8 (42.11) | |
| Study participation | Yes | 591 (20.66) | 299 (50.59) | 292 (49.41) | 0.0255 |
| | No | 2,270 (79.34) | 1,265 (55.73) | 1,005 (44.27) | |
| | | N=3,213 | N=1,760 | N=1,453 | |
| Therapy | Intensive | 2,268 (71.12) | 1,223 (53.92) | 1,045 (46.08) | 0.5646 |
| | BSC | 298 (9.34) | 171 (57.38) | 127 (42.62) | |
| | Non-intensive | | | | |
| | AZA | 113 (3.54) | 60 (53.10) | 53 (46.90) | |
| | DAC | 243 (7.62) | 142 (58.44) | 101 (41.56) | |
| | LD AraC | 267 (8.37) | 148 (55.43) | 119 (44.57) | |

AML acute myeloid leukemia, AZA 5-azacytidine, BMI body mass index, BSC best supportive care, CEBPA CCAAT/enhancer-binding protein alpha, DAC decitabine, ECOG Eastern Cooperative Oncology Group performance status, ELN European LeukemiaNet, FLT3 FMS-related tyrosine kinase 3, HCT hematopoietic cell transplantation, ITD internal tandem duplication, LD AraC low-dose arabinoside cytosine, MDS myelodysplastic syndrome, N number of patients, NPM1 nucleophosmin-1, Q quartile, TKD tyrosine kinase domain

Für die Berechnung der Anzahl der Patienten wurde die Verteilung der AML Subtypen nach der WHO Klassifikation von 2008 in 2.740 Patienten gewählt (Abbildung 3-5), da sich auch die Wahl der Patientenpopulation aus der Zulassungsstudie an der WHO Klassifikation von 2008 orientiert hat. Daraus lässt sich erkennen, dass den größten Anteil mit 41,4 % die AML Patienten mit wiederkehrenden genetischen Anomalien ausmachen (t(15;17), t(8;21), inv(16)/t(16;16), t(9;11), t(11q23), t(6;9), inv(3)/t(3;3), *NPM1*, *CEBPA*). 30,5 % haben eine nicht weiter spezifizierte AML (not other specified, NOS), 24,5 % wurden der sekundären AML mit MDS-assoziierten Veränderungen (AML-MRC) und 3,8% der Patienten wurden der Therapie-assoziierten AML zugeordnet. Die Anzahl an Patienten mit sekundärer AML unterscheidet sich in der Tabelle 3-15 mit einem Anteil von 13,6% und Abbildung 3-5 mit einem Anteil von 24,5%. Der Grund hierfür liegt darin, dass die 13,6% mit sekundärer AML nur die Patienten mit einer AML, die aus einem myelodysplastischen Syndrom hervorgegangen

ist, einschließt. AML-MRC-Patienten, bei denen MDS assoziierte Veränderungen festgestellt wurden ohne vorangegangene Diagnose einer myeloischen Dysplasie, werden in der Tabelle nicht separat ausgewiesen. Diese Patientenpopulation ist aber für die Behandlung mit CPX-351 ebenfalls vorgesehen und wurde in der Studie als Patienten mit einer *de novo* AML mit myelodysplastischen Veränderungen bezeichnet.

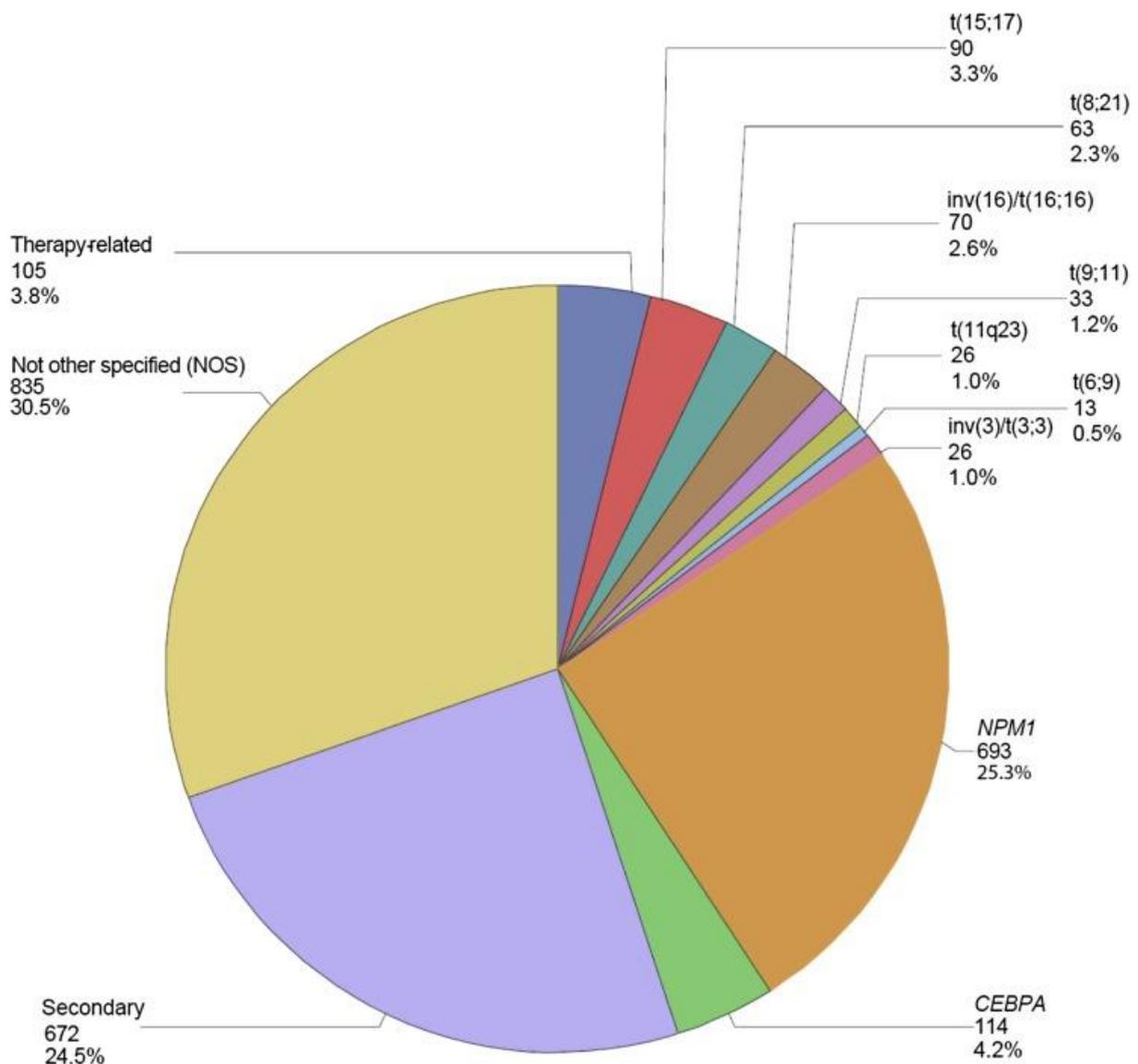


Abbildung 3-5: Verteilung der AML-Subtypen nach WHO Klassifikation von 2008

CEBPA: CCAAT/enhancer-binding protein alpha, N: number of patients, NPM1: nucleophosmin-1

Eignung für die Therapie mit CPX-351

Nicht alle Patienten mit Hochrisiko-AML kommen für eine Behandlung mit einer intensiven Chemotherapie in Frage. Aufgrund des Alters und Performancestatus (ECOG Performance

Status [81]) der Patienten wird nur für die fitteren Patienten eine intensive Chemotherapie in den Leitlinien empfohlen [7, 11]. Zur individuellen Prognose der Erfolgsaussichten einer Therapie der AML und der Sterbewahrscheinlichkeit wurden Scores entwickelt, die die Faktoren Alter, Hämoglobinwert, Thrombozyten, Laktatdehydrogenase, Fibrinogen, Fieber, die Art der Leukämie (*de novo* versus sekundär nach vorausgegangener Strahlen- oder Chemotherapie) sowie molekulare und zytogenetische Risikoklassifikationen umfassen [26] (www.aml-score.org). Es ist bekannt, dass das Vorliegen einer Hochrisiko-AML für die Patienten mit einer deutlichen schlechteren Prognose verbunden ist [10, 27].

Die Ergebnisse der Studie von Nagel et al. zeigen, dass die meisten Patienten, auch in der Altersgruppe ≥ 70 Jahre aufgrund ihres Performance Status ($\text{ECOG} \leq 2$) intensiv chemotherapeutisch behandelbar sind. In Abbildung 3-6 sind die einzelnen Behandlungsstrategien nach Alter dargestellt. Es ist ersichtlich, dass auch bei den meisten Patienten über 70 Jahren noch eine intensive Chemotherapie angewandt wurde. Erst ab einem Alter von 75 Jahren erhielt ein erheblicher und steigender Anteil der Patienten (mehr als 50%) entweder eine nicht-intensive Therapie oder eine unterstützende Behandlung.

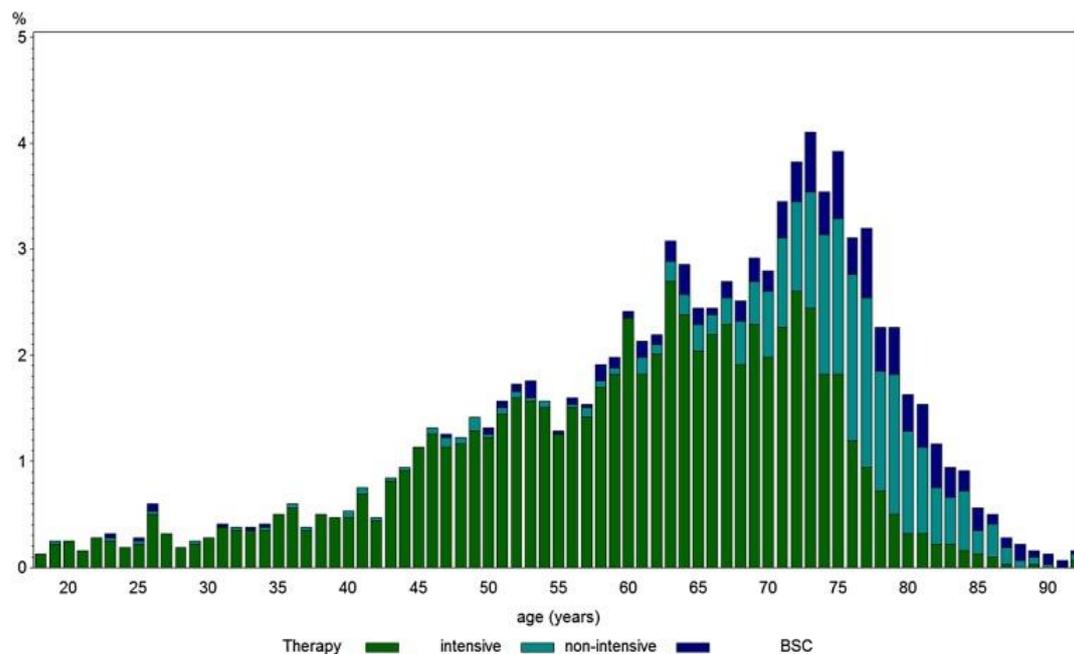


Abbildung 3-6: Häufigkeit der Behandlungsstrategie nach Alter

Dass die Mehrheit der AML-Patienten für eine Intensive Chemotherapie geeignet sind, belegen Informationen zu den Behandlungsstrategien, die bei den Patienten angewendet wurden. 71,1 % erhielten eine intensive Chemotherapie, 9,34 % bekamen eine supportive Therapie („best supportive care“, BSC) und 19,53 % der Patienten, die nicht für eine intensive Chemotherapie geeignet waren, wurden mit den hypomethylierenden Substanzen Azacitidin, Decitabin und niedrig dosiertem Cytarabin behandelt (Tabelle 3-15). Diese Daten weisen darauf hin, dass in Deutschland und Österreich der Anteil an Patienten, die mit einer intensiven Chemotherapie behandelt werden, verglichen mit anderen europäischen Ländern höher ist. In einer

populationsbasierten dänischen Studie von Ostgard et al. wurden 3.055 AML Patienten im Zeitraum von 2000-2013 untersucht und die t-AML, die MDS-sAML und die Nicht-MDS-sAML (chronische myelomonozytische Leukämie und myeloproliferative Neoplasie) mit der de novo AML verglichen. Die MDS-sAML wurde definiert durch eine 3 Monate vorher diagnostizierte MDS, die Nicht-MDS-sAML wurde definiert durch eine vorherige (3 Monate) Diagnose einer chronische myelomonozytären Leukämie (CMML), MPN oder eine andere hämatologische Erkrankung nicht lymphoiden Ursprungs. Das zytogenetische Risikoprofil wurde nach den Kriterien des „Medical Research Council“ (günstiges, mittleres und ungünstiges Risiko) erfasst. In der Studie lag der Anteil der Männer mit Hochrisiko-AML (t-AML und s-AML), die mit einer intensiven Chemotherapie behandelt worden sind, bei 39,56%; der Anteil der Frauen bei 39,89% [71]. In einer weiteren großen populationsbasierten Studie von Hulegardh et al. aus Schweden wurden 3.363 erwachsene AML Patienten untersucht, davon 2.474 mit de novo AML, 630 mit einer vorangegangenen hämatologischen Erkrankung (antecedent hematological disease, AHD-AML) und 259 mit t-AML. In der Studie lag der Anteil der Patienten ohne Differenzierung nach Geschlecht bei 44,2% [70].

Der höhere Anteil an intensiver Chemotherapie in Deutschland verglichen mit anderen europäischen Ländern deckt sich mit dem ebenfalls höheren Anteil an Stammzelltransplantationen, die in Deutschland durchgeführt werden [41] (3.2.1 Abbildung 3-1). Vergleicht man die Anzahl an Stammzelltherapien in Deutschland mit anderen europäischen Ländern so ist der Anteil um ca. 30-40% höher.

Für die Berechnung der Anzahl der behandlungsfähigen Patienten in Deutschland für 2018 wird der Wert von 71,1% für intensive Chemotherapien aus der Registerstudie von Nagel et al. zugrunde gelegt.

Daten zur Inzidenz in Frankreich

In einem französischen, populationsbasierten Register wurden 1.582 Patienten, bei denen zwischen 2000 und 2015 AML diagnostiziert wurde, eingeschlossen [82]. Es wurden 974 Patienten mit primärer AML 514 Patienten mit sekundärer AML gegenübergestellt. Die Gruppe der sekundären AML Patienten beinhaltete die AML, die aus einer bereits bestehenden myelodysplastischen (n=211), myeloproliferativen (n=88) oder myelodysplastischen/myeloproliferativen Erkrankung (n=57) und therapiebezogenen AML (t-AML) (n=158) resultiert. Der Anteil der t-AML Patienten in der Studie machte 10% und der Anteil an Patienten, bei denen die AML aus einer myelodysplastischen bzw. myeloproliferativen Erkrankung hervorgegangen 22,5% aus. Das mediane Alter bei der sekundären AML Patienten betrug 72,6 Jahre. Die mediane Überlebenszeit lag bei den de novo AML-Patienten bei 420 [95% KI: 349-491] Tagen und bei der sekundären AML bei 157 [95% KI: 118-196] Tagen. Bei Patienten über 60 Jahren betrug die mediane Überlebenszeit bei den de novo AML Patienten 182 Tage und 128 Tage bei Patienten mit sekundärer AML. Die Daten dieser Registerstudie zeigen, dass Patienten mit sekundärer AML und t-AML unabhängig vom Alter eine schlechtere Prognose im Vergleich zu de novo AML Patienten haben.

Daten zur Inzidenz und Prävalenz in Großbritannien

Des Weiteren liegen Zahlen für die spezifischen Populationen t-AML und AML-MRC, die der Zielpopulation von CPX-351 entsprechen, aus Großbritannien vor, die ein medianes Alter für die t-AML von 71,9 Jahren und für die AML-MRC von 70 Jahren ausweisen (Abbildung 3-7) [27]. Die Inzidenz in diesen Gruppen liegt in UK bei 0,61 / 100.000 (AML-MRC) und bei 0,19 / 100.000 (t-AML). Männer weisen eine höhere Inzidenz bei der AML-MRC (0,78 zu 0,46) gegenüber Frauen auf, bei der t-AML haben Frauen eine etwas höhere Inzidenz (0,18 zu 0,20).

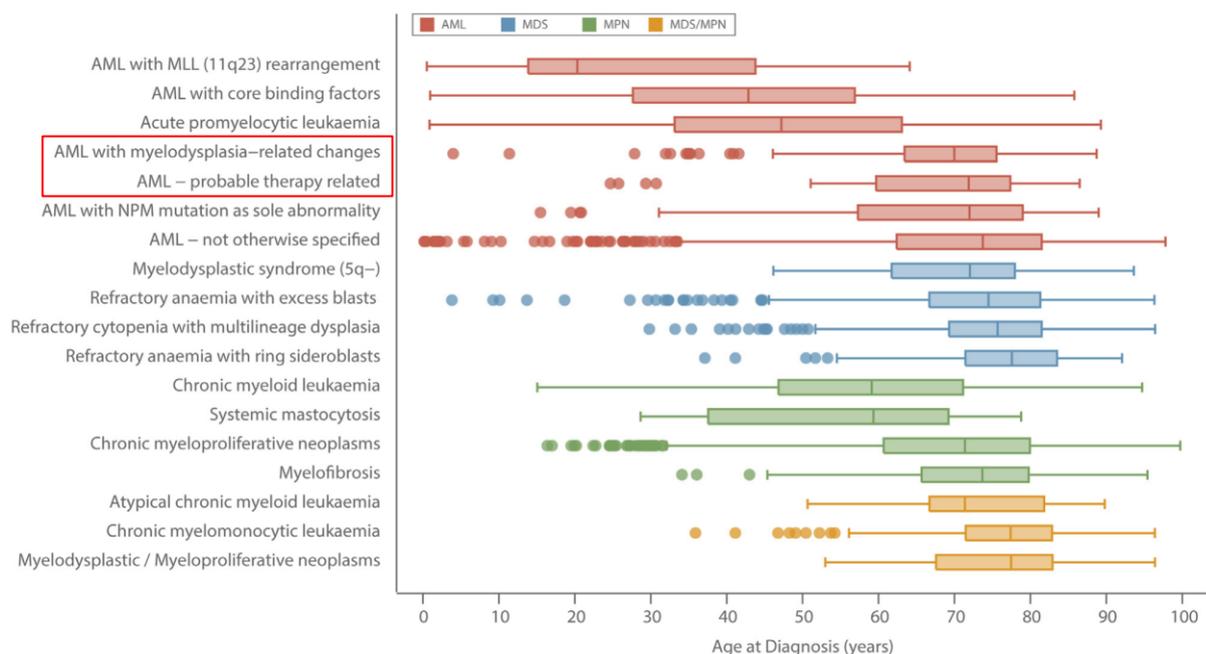


Abbildung 3-7: Alter nach Diagnose und Diagnosegruppe; akute myeloische Leukämien (AML), myelodysplastische Syndrome (MDS), myeloproliferative Neoplasmen (MPN) und MDS/MPN: Haematological Malignancy Research Network diagnostiziert 2004-2013 [27]

Die 3-, 5- und 10-Jahres Prävalenz liegt in etwa auf dem Niveau der Inzidenz (AML-MRC: 0,5 (0,1 – 0,8), 0,6 (0,3-1,0), 0,6 (0,3 – 1,0); t-AML (0,1 (0,0 – 0,3), 0,2 (0,0 – 0,3), 0,2 (0,0 – 0,3) (Tabelle 3-16) [27].

Tabelle 3-16: 3-, 5- und 10 Jahres Prävalenz Schätzung (95%- KI) pro 100.000 Einwohner bei myeloischen Erkrankungen.

3-, 5- and 10-year prevalence estimates (95% confidence intervals) per 100,000 of myeloid malignancies: Haematological Malignancy Research Network diagnoses Sept 2004 to Aug 2013, followed through to Feb 2015.

| | Total | | | Males | | | Females | | |
|--|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| | 3 Year | 5 Year | 10 Year | 3 Year | 5 Year | 10 Year | 3 Year | 5 Year | 10 Year |
| All myeloid malignancies | 34.3(32.4–36.3) | 50.0(47.7–52.4) | 79.2(86.2–82.2) | 37.7(34.8–40.6) | 55.4(51.9–58.9) | 82.6(78.3–87.0) | 31.2(28.6–33.7) | 45.0(42.0–8.1) | 76.0(72.0–80.0) |
| Acute myeloid leukaemia | 4.4(3.7–5.1) | 6.0(5.2–6.8) | 9.0(8.0–10.0) | 5.1(4.1–6.2) | 7.1(5.9–8.4) | 10.4(8.9–11.9) | 3.7(2.8–4.6) | 4.9(3.9–5.9) | 7.6(6.4–8.9) |
| AML not otherwise specified | 2.1(1.6–2.6) | 2.7(2.1–3.2) | 3.8(3.1–4.4) | 2.7(1.9–3.5) | 3.6(2.7–4.5) | 4.9(3.8–5.9) | 1.5(1.0–2.1) | 1.8(1.2–2.4) | 2.8(2.0–3.6) |
| AML with myelodysplasia related changes | 0.5(0.1–0.8) | 0.6(0.3–1.0) | 0.6(0.3–1.0) | 0.4(0.1–0.7) | 0.5(0.2–0.8) | 0.5(0.2–0.8) | 0.4(0.2–0.6) | 0.6(0.3–0.8) | 0.6(0.3–0.8) |
| AML with NPM mutation | 0.6(0.4–0.9) | 1.0(0.8–1.3) | 1.2(0.8–1.6) | 0.8(0.3–1.2) | 0.9(0.4–1.3) | 1.1(0.6–1.6) | 0.5(0.2–0.8) | 1.0(0.6–1.5) | 1.3(0.7–1.8) |
| Acute promyelocytic leukaemia | 0.6(0.4–0.9) | 0.9(0.6–1.2) | 1.8(1.4–2.3) | 0.6(0.2–0.9) | 0.9(0.5–1.4) | 2.0(1.3–2.6) | 0.7(0.3–1.1) | 0.9(0.4–1.3) | 1.7(1.1–2.3) |
| AML, probable therapy related | 0.1(0.0–0.3) | 0.2(0.0–0.3) | 0.2(0.0–0.3) | 0.1(0.0–0.3) | 0.2(0.0–0.4) | 0.2(0.0–0.4) | 0.2(0.0–0.3) | 0.2(0.0–0.3) | 0.2(0.0–0.4) |
| AML with core binding factors | 0.4(0.2–0.6) | 0.6(0.3–0.8) | 1.3(0.8–1.6) | 0.4(0.1–0.7) | 0.8(0.3–1.2) | 1.4(0.8–1.9) | 0.3(0.1–0.6) | 0.4(0.1–0.7) | 1.1(0.6–1.5) |
| AML with MLL(11q23) | 0.1(0.0–0.2) | 0.1(0.0–0.2) | 0.1(0.1–0.5) | 0.1(0.0–0.3) | 0.1(0.0–0.3) | 0.4(0.1–0.6) | 0.1(0.0–0.3) | 0.1(0.0–0.3) | 0.3(0.0–0.5) |
| Myelodysplastic syndromes (MDS) | 6.3(5.5–7.1) | 8.7(7.7–9.6) | 10.9(9.8–12.0) | 8.7(7.3–10.1) | 11.7(10.1–13.3) | 14.4(12.6–16.2) | 4.0(3.1–4.9) | 5.8(4.7–6.9) | 7.5(6.3–8.8) |
| Refractory cytopenia with multilineage dysplasia | 3.1(2.5–3.6) | 4.2(3.5–4.8) | 5.1(4.3–5.9) | 4.7(3.7–5.7) | 6.4(5.2–7.6) | 7.7(6.4–9.0) | 1.5(1.0–2.1) | 2.1(1.4–2.7) | 2.7(1.9–3.4) |
| Refractory anaemia with excess blasts | 1.7(1.2–2.1) | 2.0(1.5–2.4) | 2.3(1.8–2.8) | 2.3(1.6–3.0) | 2.7(1.9–3.4) | 3.0(2.1–3.8) | 1.0(0.6–1.5) | 1.3(0.8–1.8) | 1.7(1.1–2.3) |
| Refractory anaemia with ring sideroblasts | 1.3(0.9–1.7) | 2.1(1.6–2.6) | 3.0(2.4–3.5) | 1.6(1.0–2.1) | 2.5(1.8–3.3) | 3.6(2.7–4.5) | 1.0(0.6–1.5) | 1.7(1.1–2.3) | 2.3(1.6–3.0) |
| Myeloproliferative neoplasms (MPN) | 21.7(20.2–23.3) | 33.2(31.3–35.0) | 56.8(54.2–59.3) | 21.6(19.4–23.8) | 33.8(31.2–36.7) | 54.1(51.3–58.3) | 21.8(19.7–24.0) | 32.4(29.8–35.0) | 58.6(55.1–62.1) |
| Chronic MPNs ^a | 16.8(15.4–18.1) | 25.7(24.0–27.3) | 44.4(42.2–46.6) | 16.4(14.5–18.3) | 25.6(23.2–27.9) | 41.1(38.0–44.1) | 17.1(15.2–19.0) | 25.8(23.5–28.1) | 47.6(44.4–50.7) |
| Chronic myeloid leukaemia | 3.2(2.6–3.7) | 4.7(4.0–5.4) | 8.5(7.5–9.5) | 3.6(2.7–4.5) | 5.6(4.5–6.7) | 10.1(8.6–11.7) | 2.8(2.0–3.5) | 3.8(2.9–4.7) | 6.9(5.7–8.1) |
| Myelofibrosis | 1.5(1.1–1.9) | 2.0(1.5–2.5) | 2.5(1.9–3.0) | 1.5(0.9–2.1) | 2.1(1.4–2.8) | 2.5(1.8–3.3) | 1.4(0.9–2.0) | 1.8(1.2–2.5) | 2.4(1.7–3.1) |
| MDS/MPN | 1.9(1.5–2.4) | 2.3(1.8–2.8) | 2.6(2.0–3.1) | 2.3(1.5–3.0) | 2.6(1.8–3.4) | 2.9(2.1–3.7) | 1.6(1.0–2.2) | 2.0(1.3–2.6) | 2.3(1.6–3.0) |
| Chronic myelomonocytic leukaemia | 1.2(0.8–1.6) | 1.5(1.1–1.9) | 1.7(1.3–2.2) | 1.4(0.9–2.0) | 1.8(1.2–2.4) | 2.0(1.3–2.6) | 1.0(0.5–1.4) | 1.2(0.7–1.8) | 1.5(0.9–2.1) |

^a Polycythaemia vera, essential thrombocythaemia, MPNs unclassified.

Während das 5-Jahresüberleben für alle AML Erkrankungen in UK für die Population 2004 – 2013 geschätzt bei 12,9% (95% KI 38,9 – 41,7) liegt, beträgt das 5-Jahresüberleben für die AML-MRC nur 2,8% (95% KI 1,3 – 5,4) und für die t-AML nur 2,4% (95% KI 0,4 – 8,3) (Tabelle 3-17, Haematological Malignancy Research Network September 2003 bis August 2013). Dies zeigt, dass die Prognose für diese Patientenpopulation im Vergleich zu allen AML Patienten extrem ungünstig ist.

Tabelle 3-17: 5-Jahres-Gesamtüberleben (OS) und das relative Überleben (RS) für myeloide Erkrankungen (95%-KI)

| | Total diagnoses | | Males | | Females | |
|--|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| | OS (95% CI) | RS (95% CI) | OS (95% CI) | RS (95% CI) | OS (95% CI) | RS (95% CI) |
| All myeloid malignancies | 40.3 (38.9–41.7) | 51.2 (49.5–52.9) | 38 (36.0–40.0) | 48.8 (46.3–51.2) | 48.2 (45.9–50.4) | 60.4 (57.7–62.9) |
| Acute myeloid leukaemia | 12.9 (11.3–14.7) | 14.7 (12.9–16.7) | 12.8 (10.6–15.2) | 14.7 (12.2–17.4) | 13.3 (10.9–15.9) | 14.9 (12.3–17.9) |
| AML not otherwise specified | 8.2 (6.6–10.0) | 9.5 (7.7–11.7) | 8.8 (6.5–11.4) | 10.2 (7.6–13.3) | 7.4 (5.2–9.9) | 8.7 (6.2–11.7) |
| AML with myelodysplasia-related changes | 2.8 (1.3–5.4) | 3.1 (1.4–5.9) | 1.8 (0.5–4.6) | 2.0 (0.6–5.0) | 4.6 (1.6–10.4) | 4.9 (1.6–11.1) |
| AML with NPM mutation | 22.2 (14.5–30.9) | 25.0 (16.3–34.6) | 25.3 (13.1–39.4) | 29.0 (14.8–44.8) | 21.0 (11.8–32.0) | 23.4 (13.1–35.5) |
| Acute promyelocytic leukaemia | 58.6 (47.0–68.4) | 61.7 (49.4–71.9) | 55.3 (38.8–69.0) | 59.7 (41.4–74.0) | 61.4 (44.5–74.6) | 62.9 (45.4–76.2) |
| AML, core binding factor | 55.3 (42.0–66.7) | 57.1 (43.3–68.7) | 50.0 (33.5–64.3) | 51.2 (34.3–65.8) | 64.3 (41.2–80.3) | 66.8 (42.2–82.8) |
| AML, probable therapy related | 2.4 (0.4–8.3) | 2.6 (0.4–9.0) | 5.2 (0.9–15.5) | 5.80 (1.0–17.0) | 1.1 (0.0–8.9) | 1.2 (0.0–9.2) |
| AML with MLL (11q23) | 31.1 (14.0–50.0) | 31.4 (14.1–50.4) | 46.7 (16.0–72.9) | 47.1 (16.0–73.4) | 22.8 (5.9–46.3) | 22.9 (5.9–46.5) |
| Myelodysplastic syndromes (MDS) | 21.2 (18.7–23.8) | 28.1 (24.9–31.5) | 19.2 (16.2–22.4) | 25.5 (21.5–29.7) | 24.8 (20.3–29.6) | 32.0 (26.1–37.9) |
| Refractory cytopenia with multilineage dysplasia | 23.1 (19.1–27.3) | 31.1 (25.7–36.6) | 21.2 (16.6–26.2) | 28.4 (22.2–35.0) | 27.3 (19.3–36) | 36.4 (25.6–47.2) |
| Refractory anaemia with excess blasts | 7.9 (5.5–10.9) | 9.9 (6.9–13.6) | 7.6 (4.5–11.8) | 9.8 (5.7–15.1) | 8.4 (4.6–13.8) | 10.2 (5.5–16.6) |
| Refractory anaemia with ring sideroblasts | 41.3 (34.2–48.3) | 57.2 (47.1–66) | 37.5 (28.6–46.3) | 51.6 (39–62.8) | 47.8 (35.0–59.5) | 62.8 (45.0–76.2) |
| Myelodysplastic syndrome(5q-) | 53.7 (31.6–71.4) | 68.7 (35.6–87.3) | 23.8 (0.8–65.5) | 29.4 (0.6–74.7) | 56.4 (31.1–75.5) | 72.5 (31.9–91.4) |
| Myeloproliferative neoplasms (MPN) | 69.7 (67.7–71.7) | 89.3 (86.9–91.3) | 68.0 (64.8–70.9) | 87.6 (83.8–90.5) | 73.2 (70.3–75.9) | 92.8 (89.4–95.2) |
| Chronic MPNs ^b | 71.5 (69.2–73.7) | 93.1 (90.2–95.1) | 70.0 (66.3–73.3) | 93.9 (88.5–96.8) | 73.8 (70.6–76.7) | 94.3 (90.2–96.7) |
| Chronic myeloid leukaemia | 77.7 (72.3–82.2) | 89.8 (84.0–93.6) | 78.3 (71.0–84.0) | 88.7 (80.4–93.6) | 77.0 (67.6–84.0) | 92.1 (78.4–97.2) |
| Myelofibrosis | 32.1 (24.2–40.2) | 42.0 (31.5–52.1) | 25.7 (16.3–36.3) | 32.8 (20.5–45.7) | 44.9 (28.3–60.2) | 59.7 (35.8–77.1) |
| Systemic mastocytosis | 79.8 (57.9–91.1) | 88.7 (53.2–97.8) | 59.5 (19.8–84.7) | 62.9 (19.1–87.8) | 87.9 (59.5–96.9) | 95.5 (10.8–99.9) |
| MDS/MPN | 13.0 (9.1–17.6) | 17.4 (12.1–23.5) | 9.4 (5.1–15.3) | 12.6 (6.8–20.2) | 19.7 (11.2–29.9) | 26.8 (15.1–39.9) |
| Chronic myelomonocytic leukaemia | 13.3 (9.1–18.4) | 18.1 (12.3–24.8) | 10.6 (5.7–17.4) | 14.3 (7.5–23.1) | 19.5 (10.6–30.5) | 27.0 (14.4–41.3) |
| MDS/MPN, unclassified ^b | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Atypical chronic myeloid leukaemia | 0.2 (0.0–11.0) | 0.2 (0.0–12.5) | 0.1 (0.0–8.1) | 0.1 (0.0–9.2) | 17.4 (1.1–50.6) | 18.5 (1.1–53.0) |

Prognose der Hochrisiko AML

Bei der AML handelt es sich um eine akute Krankheit, die unmittelbar nach Diagnosestellung behandelt werden muss [83]. Gerade die Hochrisiko-AML hat eine ungünstige Prognose. So liegt das mediane Überleben der Patienten mit sekundärer AML über 60 Jahren bei 4,7 Monaten und mit t-AML bei 5,4 Monaten, bei jüngeren Patienten liegt das mediane Überleben bei 5 Monaten (s-AML) und bei 11,2 Monaten (t-AML) [10]. Diese Ergebnisse werden durch eine Registerstudie von Hulegardh 2015 bestätigt [70].

Des Weiteren zeigt eine dänische Registerstudie von Granfeldt Ostgard 2015, dass die 1-Jahres Überlebensrate der sekundären AML bei intensiver Chemotherapie unter 50% (MDS-sAML, non-MDS sAML und t-AML) liegt [71]. Mit einer supportiven Therapie („best supportive care“) oder einer nicht intensiven Chemotherapie liegt die 1-Jahres Überlebensrate unter 10% für die t-AML bzw. unter 20% für die sekundäre AML [71]. Da die Hochrisiko-AML aufgrund der kurzen Überlebenswahrscheinlichkeit im Wesentlichen durch die Zahl der Neuerkrankungen geprägt ist, bei denen eine unmittelbare Intervention erforderlich ist, stellt die Inzidenz eine adäquate Abbildung der mit CPX-351 behandlungsbedürftigen Patienten in Deutschland dar [10, 64, 70, 71].

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.

Angaben zur Inzidenz der AML insgesamt sind den Daten des RKI zu entnehmen [25]. Da es sich bei der AML um eine Erkrankung handelt, die vorwiegend ältere Patienten ab 60 Jahre betrifft, steigt die rohe Inzidenzrate für Deutschland aufgrund des höheren Anteils älterer Menschen seit 1999 sowohl bei Frauen als auch bei Männern leicht an. Die altersstandardisierte Rate (Europastandard) bleibt hingegen über die Jahre weitgehend konstant (Tabelle 3-18).

Tabelle 3-18: Rohe Inzidenzrate und Inzidenzrate nach Europastandard der AML in Deutschland (1999-2014)

| | | 1999 | 2000 | 2001 | 2002 | 2003 | 2004 | 2005 | 2006 | 2007 | 2008 | 2009 | 2010 | 2011 | 2012 | 2013 | 2014 |
|-----------|---|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| Rohe Inz. | w | 2,6 | 2,8 | 2,7 | 3 | 3,1 | 3 | 3,1 | 3,2 | 3,2 | 3,3 | 3,3 | 3,4 | 3,3 | 3,1 | 3,3 | 3,2 |
| | m | 2,7 | 2,9 | 3,2 | 3 | 3,6 | 3,3 | 3,3 | 3,3 | 3,3 | 3,4 | 3,5 | 3,7 | 3,9 | 3,8 | 3,9 | 3,6 |
| Eur.-Std | w | 1,8 | 2 | 1,9 | 2,1 | 2,1 | 2,1 | 2,1 | 2,1 | 2,1 | 2,1 | 2,2 | 2,1 | 2,2 | 1,9 | 1,9 | 1,9 |
| | m | 2,5 | 2,6 | 2,8 | 2,5 | 3 | 2,6 | 2,7 | 2,6 | 2,6 | 2,6 | 2,6 | 2,7 | 2,8 | 2,6 | 2,7 | 2,4 |

Für die Betrachtung der zu erwartenden Fallzahlen in Deutschland in den nächsten 5 Jahren wird auf die absoluten Fallzahlen (rohe Inzidenzrate) Bezug genommen, da die absoluten Neuerkrankungen die behandlungsbedürftigen Patienten bestimmen. Dabei wird – wie bereits zuvor – die Zahl der Patienten mit AML > 15 Jahre betrachtet. Zur Schätzung der Entwicklung der Patientenzahlen wird eine Potenzfunktion für Frauen und Männer getrennt verwendet. Die

Potenzfunktion zeigt im Vergleich zu anderen Extrapolationen jeweils das höchste Bestimmtheitsmaß. Es wird angenommen, dass sich die Bevölkerungsentwicklung sowie die Veränderung der Altersstruktur in den kommenden Jahren entsprechend der Entwicklung in der Vergangenheit seit 1999 entwickelt (Abbildung 3-8).

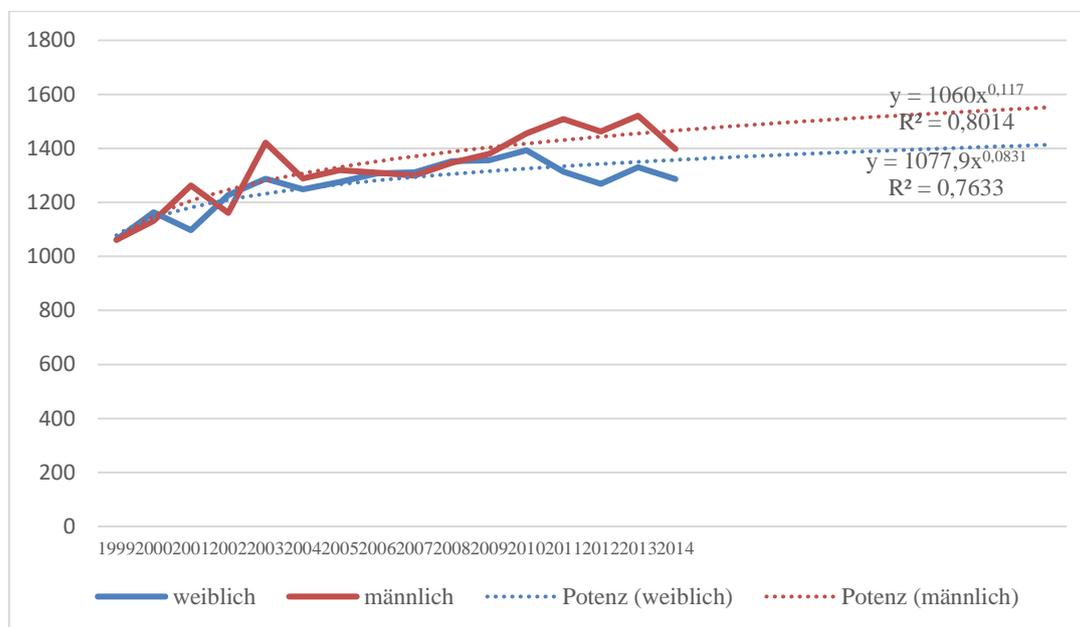


Abbildung 3-8: Inzidenz der AML - Fallzahlen in Deutschland nach Geschlecht, Altersgruppen 15 – 85+ Jahre (1999-2014) [25]

In der Konsequenz bedeutet dies, dass entsprechend der Tabelle 3-19 im Jahr 2018 mit 1.383 Neuerkrankungen von AML bei Frauen > 15 Jahre zu rechnen ist, die Zahl der AML Neuerkrankungen bei Männern wird auf ca. 1.505 geschätzt. Im Jahr 2023 beträgt die Zahl an Neuerkrankungen bei Frauen ca. 1.545 und gleicht sich damit der geschätzten Zahl bei Männern an, die ebenfalls auf 1.545 geschätzt wird. Insgesamt steigt demnach in den kommenden 5 Jahren die Zahl der AML Patienten von ca. 2.888 auf ca.3.090.

Tabelle 3-19: Inzidenz Schätzung AML > 15 Jahre 2015 – 2023

| Sex | 2014 | 2015 | 2016 | 2017 | 2018 | 2019 | 2020 | 2021 | 2022 | 2023 |
|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| w | 1286 | 1364 | 1371 | 1377 | 1383 | 1388 | 1394 | 1399 | 1404 | 1545 |
| m | 1398 | 1477 | 1487 | 1496 | 1505 | 1514 | 1522 | 1530 | 1537 | 1545 |
| Ges. | 2684 | 2841 | 2858 | 2873 | 2888 | 2902 | 2916 | 2929 | 2941 | 3090 |

Tabelle 3-20: Epidemiologische Kennzahlen Hochrisiko AML

| Maßzahlen für das Jahr 2014 | Männer | Frauen | Gesamt |
|---|---------------|---------------|-----------------|
| AML (> 15 Jahre), RKI | 1.398 | 1.286 | 2.684 |
| Hochrisiko AML (AML-MRC; t-AML) (D), RKI | 258 (244; 14) | 206 (186; 20) | 464 (430; 34) |
| Hochrisiko AML (sek. AML; t-AML) (D), AMLSG BiO | | | 777 (672, 105) |
| Hochrisiko AML (sek. AML; t-AML), Frankreich | | | 872 (604, 268) |
| Hochrisiko AML (AML-MRC; t-AML), UK | 271 (220; 51) | 218 (152; 66) | 489 (372; 117) |
| Maßzahlen für das Jahr 2018 (geschätzt) | Männer | Frauen | Gesamt |
| AML (> 15 Jahre), RKI | 1.505 | 1.383 | 2.888 |
| Hochrisiko AML (AML-MRC; t-AML) (D), RKI | 278 (263; 15) | 221 (199; 22) | 499 (462; 37) |
| Hochrisiko AML (sek. AML;t-AML) (D), AMLSG BiO | | | 819 (708, 111) |
| Hochrisiko AML (sek. AML; t-AML), Frankreich | | | 938 (650, 288) |
| Hochrisiko AML AML-MRC; t-AML), UK | 292 (237; 55) | 235 (164; 71) | 527 (401, 126) |
| Maßzahlen für das Jahr 2023 (geschätzt) | Männer | Frauen | Gesamt |
| AML (> 15 Jahre), RKI | 1.545 | 1.545 | 3.090 |
| Hochrisiko AML (AML-MRC; t-AML) (D), RKI | 285 (270; 15) | 247 (223; 24) | 532 (493; 40) |
| Hochrisiko AML (sek. AML;t-AML) (D), AMLSG BiO | | | 876 (758, 118) |
| Hochrisiko AML (sek. AML; t-AML), Frankreich | | | 1004 (695, 309) |
| Hochrisiko AML (AML-MRC; t-AML), UK | 299 (243; 56) | 262 (183; 79) | 562 (426; 136) |
| Behandlungen | Männer | Frauen | Gesamt |
| Anteil intensive Chemotherapie (ICT) | 53,92 | 46,08 | 71,12 |
| Anzahl SZTs bei t-AML | | | 75 |
| Anzahl SZTs bei AML aus MDS | | | 231 |
| Quelle: RKI 2017 [25] , RKI 2018 [78], Nagel 2017 [79], Roman 2016 [27], Renaud 2016 [82] | | | |

Für die Berechnung der Zielpopulation wurde für die absoluten Zahlen auf die Daten des RKI zurückgegriffen, während bei den Anteilen an t-AML und AML-MRC Fällen die Daten des AMLSG BiO Studienregisters als zutreffend angesehen und verwendet wurden. Gründe hierfür sind, dass die Zahl an durchgeführten Stammzelltransplantationen bei t-AML Patienten im Jahr 2016 mit 75 Transplantationen im Vergleich zu den für 2014 vom RKI ausgewiesenen 34 (für 2016 geschätzt: 36) t-AML Fällen nicht übereinstimmt. Die Zahlen des AMLSG BiO Registers

mit 105 t-AML Fällen sprechen ebenfalls dafür, dass die RKI Daten zu niedrig sind. Auch die Daten (Anteil an Hochrisiko-AML) aus Großbritannien und Frankreich, die auf Deutschland übertragen, eine t-AML Fallzahl von 117 bzw. 268 ergeben, weisen darauf hin, dass die vom RKI ausgewiesene t-AML Zahl nichtzutreffend ist. Deshalb werden die RKI Daten als untere Grenze angegeben, da die Zahl der t-AML Fälle in Deutschland höher liegen muss.

Im Hinblick auf die AML-MRC ist der Anteil in dem AMLSG BiO Register und in der französischen Registerstudie ebenfalls höher als vom RKI ausgewiesen. Dies kann damit zusammenhängen, dass die Diagnosestellung einer Dysplasie immer noch eine Herausforderung darstellt. Seymour et al. haben in einer Studie gezeigt, dass es eine große Diskrepanz zwischen lokalen und zentralen Beurteilungen einer Dysplasie gibt und die Anzahl an AML-MRC Patienten, die zentral festgestellt wurden, deutlich höher liegt [84]. Aus diesem Grund erscheinen auch im Falle der AML-MRC die Daten des RKI zu niedrig und als nichtzutreffend. Demgegenüber erscheinen die Daten des AMLSG BiO Register glaubwürdiger und werden mit Unsicherheit behaftet als plausible Werte angenommen und die Zahlen des RKI als untere Grenze verwendet.

Nach Auswertung der Daten des RKI und des AMLSG BiO Studienregisters ergeben sich für das Jahr 2014 777 (untere Grenze nach RKI: 464) inzidente Patienten mit Hochrisiko AML in Deutschland und 489 Patienten in Großbritannien und 872 Patienten in Frankreich (übertragen auf die Gesamtinzidenz, ausgewiesen vom RKI Daten). Für die Berechnung der Anzahl der behandlungsfähigen Patienten mit CPX-351 für das Jahr 2018 werden die Zahlen zur Inzidenz des AMLSG BiO Registers aus Deutschland zugrunde gelegt und die RKI Zahlen als untere Grenze berechnet. Daraus ergeben sich, entsprechend den Relationen der Tabelle 3-19 eine Fallzahl von 819 (untere Grenze nach RKI: 499) Patienten mit Hochrisiko-AML in Deutschland. Im Jahr 2023 liegt die Zahl der Patienten bei 876 (untere Grenze nach RKI: 532).

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-21 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 3-21: 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) |
|---|---|---|
| CPX-351 | 583 (untere Grenze: 355) | 509 (untere Grenze: 308) |

Bei einem Anteil von 71,12 %, der Patienten, die für eine intensive Chemotherapie geeignet sind und einem GKV Anteil von 87,4% wird davon ausgegangen, dass die Zielpopulation in Deutschland im Jahr 2018 bei 509 (untere Grenze: 308) Patienten mit Hochrisiko-AML beträgt [85].

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-21 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.

CPX-351 ist zugelassen für Erwachsene mit neu diagnostizierter Hochrisiko AML, wobei für die Ermittlung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation die Angaben zur Inzidenz entscheidend sind, da die chemotherapeutische Behandlung unmittelbar im Anschluss erfolgen muss und die Behandlungsdauer begrenzt ist.

Die Anwendung von CPX-351 ist auf erwachsene Patienten beschränkt. Näherungsweise werden die Altersgruppen ab 15 Jahren aus der Datenbank des ZfKD verwendet werden (siehe 3.2.3). Die Inzidenzen für AML im Jahr 2014 liegen demnach bei Männern bei 1.398 und bei Frauen bei 1.286. Zur Schätzung der Entwicklung der Patientenzahlen wurde eine Potenzfunktion für Frauen und Männer getrennt verwendet, die das höchste Bestimmtheitsmaß zeigt. Es wurde angenommen, dass sich die Bevölkerungsentwicklung sowie die Veränderung der Altersstruktur in den kommenden Jahren entsprechend der Entwicklung in der Vergangenheit seit 1999 entwickelt (Abbildung 3-8.). Entsprechend der Tabelle 3-19 ist im Jahr 2018 mit 1.383 Neuerkrankungen von AML bei Frauen > 15 Jahre zu rechnen ist und bei Männern wird die Inzidenz auf ca. 1.505 geschätzt.

Zugelassen für eine Behandlung mit CPX-351 sind die AML Subtypen, die den morphologischen Codes 9895 und 9920 der WHO in der Version 2008 entsprechen. Dabei bezeichnet der Code 9895 die AML mit Myelodysplasie-assoziierten Veränderungen und der Code 9920 der therapiebedingte AML. Für die Berechnung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation wurde der Durchschnitt der inzidenten Fälle des Tumorregisters des RKI aus den Jahren 2011-2014 ermittelt [78]. Das Jahr 2010 wurde nicht miteinbezogen, da das Tumorregister auf Bundesebene erst in diesem Jahr begonnen hat und davon auszugehen ist, dass die Erfassung noch nicht vollständig war. Aus den Daten des RKIs ergibt sich für das Jahr

2018 ein Mittelwert von 462 Fällen der AML-MRC (Männer: 263, Frauen: 199) und 37 Fällen von Patienten mit t-AML (Männer: 15, Frauen: 22).

Außerdem wurde eine populationsbasierte Registerstudie der Deutsch-österreichischen AML Studiengruppe herangezogen, die alle neu-diagnostizierten AML-Fälle von 63 Zentren internetbasiert registriert [79]. In der Studie werden prozentuale Anteile der Patienten mit t-AML und AML-MRC ausgewiesen, wobei die AML-MRC auch als sekundäre AML bezeichnet wird. Bezieht man den Anteil der t-AML und AML-MRC (sekundären AML) Patienten der AMLSG-Studie auf die gesamte Inzidenz der AML, die vom RKI berichtet wird, so ergeben sich für das Jahr 2018 708 AML-MRC und 111 t-AML Fälle. Aufgrund dieser Diskrepanz zwischen den Daten des RKI und des AMLSG BiO Registers wird im Folgenden der RKI – Wert als untere Grenze angenommen und die Anteile aus dem AMLSG BiO Register als obere Grenze, da diese als plausibel angenommen werden (siehe 3.2.3). Demnach kann davon ausgegangen werden, dass die Zahl der AML-MRC Fälle im Jahr 2018 bei 708 (untere Grenze: 462) und die Zahl der t-AML Fälle bei 111 (untere Grenze:74) liegen wird. Insgesamt ist mit 819 (untere Grenze: 499) Patienten mit Hochrisiko AML zu rechnen. Der Anteil der Patienten in der GKV ergibt sich aus den aktuellen Versichertenzahlen der GKV (Mio. 72,229 Mio. Versicherte [85]) und den aktuellen Bevölkerungszahlen (82,67 Mio. Einwohner) und liegt bei 87,4 %. Daraus ergeben sich für das Jahr 2018 716 (untere Grenze:433) Patienten in der Zielpopulation (Tabelle 3-22). Es ist aber davon auszugehen, dass nicht alle dieser Patienten für die Behandlung mit CPX-351 in Frage kommen. Legt man den Wert von 71,12 % aus der Registerstudie von Nagel et al. als Anteil für eine intensive Chemotherapie zugrunde, dann beträgt die Anzahl der mit CPX-351 behandelungsfähigen GKV-Patienten in Deutschland 2018 509 (untere Grenze: 308) Patienten. Die Herleitung der Größe der Zielpopulation ist in Tabelle 3-22 zusammengefasst.

Tabelle 3-22: Herleitung der Größe der Zielpopulation

| Eigenschaften | Annahmen | Männer | Frauen | Gesamt | Quelle |
|--|-------------|--------------------------|--------|--------|----------|
| Neu diagnostizierte AML Fälle pro Jahr (RKI, 2014) | | | | | |
| Erwachsene | ≥15 Jahre | 1398 | 1286 | 2684 | [25] |
| Schätzung der AML Fälle pro Jahr 2018 | | | | | |
| Erwachsene | ≥15 Jahre | 1505 | 1383 | 2888 | |
| Inzidenz für 2011-2014 (Durchschnitt) nach morphologischen Kode (RKI) | | | | | |
| AML-MRC (Kode 9895) Deutschland | ≥15 Jahre | 244 | 186 | 430 | [25] |
| t-AML Deutschland (Kode 9920) | ≥15 Jahre | 14 | 20 | 34 | [25] |
| AML-MRC+t-AML | ≥15 Jahre | 258 | 206 | 464 | [25] |
| Schätzung für 2018 basierend auf RKI Daten | | | | | |
| AML-MRC (Kode 9895) Deutschland | ≥15 Jahre | 263 | 199 | 462 | [25] |
| t-AML Deutschland (Kode 9920) | ≥15 Jahre | 15 | 22 | 37 | [25] |
| AML-MRC+t-AML | ≥15 Jahre | 278 | 221 | 499 | [25] |
| AMLSG BiO Daten, Schätzung für 2018 auf RKI Daten bezogen | | | | | |
| AML-MRC (sek. AML) | 18-94 Jahre | | | 708 | [25, 79] |
| t-AML | 18-94 Jahre | 50 | 77 | 111 | [25, 79] |
| AML-MRC (sek. AML) +t-AML | 18-94 Jahre | 279 | 237 | 819 | [25, 79] |
| Anteil der Patienten, die für eine intensive Chemotherapie geeignet sind (%) | | | | 71,12 | [79] |
| Zielpopulation für eine Behandlung mit CPX-351 pro Jahr | | | | | |
| Erwachsene mit Hochrisiko AML | ≥15 Jahre | 819 (untere Grenze: 499) | | | [25, 70] |
| Zielpopulation für eine Behandlung mit CPX-351 pro Jahr bei einem GKV-Anteil von 87,4% und einem ICT Anteil von 71,12 % | | | | | |
| Erwachsene mit Hochrisiko AML | ≥15 Jahre | 509 (untere Grenze: 308) | | | [25, 70] |

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-23 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 3-23: 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 |
|--|--|--------------------------|---------------------------------|
| CPX-351 | Erwachsenen mit neu diagnostizierter, therapiebedingter akuter myeloischer Leukämie (t-AML) oder AML mit myelodysplastischen Veränderungen (AML-MRC) | Beträchtlich | 509 (untere Grenze: 308) |

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-23 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 mit therapeutischem Zusatznutzen entspricht der gesamten Zielpopulation. Die Herleitung ist in Abschnitt 3.2.5 beschrieben.

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.

Für die Abschnitte 3.2.1 bis 3.2.5 wurden Informationen gewonnen, die hauptsächlich aus Originalpublikationen und Fachinformationen zu Arzneimitteln stammen. Die Suche und Auswahl der verwendeten Quellen erfolgten nicht systematisch. Außerdem wurden öffentliche Berichte und die Datenbank des Robert-Koch-Instituts verwendet sowie Information vom

Bundesministerium für Gesundheit erhalten. Die Literaturrecherche wurde zu verschiedenen Zeitpunkten während der Erstellung des Dossiers als Handsuche durchgeführt.

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. Vardiman, J. W., Thiele, J., Arber, D. A., Brunning, R. D., Borowitz, M. J. 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.

2. Stone, R. M., O'Donnell, M. R., Sekeres, M. A. Acute myeloid leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2004: 98-117.

3. Chaudry, S. F., Chevassut, T. J. Epigenetic Guardian: A Review of the DNA Methyltransferase DNMT3A in Acute Myeloid Leukaemia and Clonal Haematopoiesis. *Biomed Res Int* 2017; 2017: 5473197.

4. Narayan, N., Bracken, C. P., Ekert, P. G. MicroRNA-155 expression and function in AML: an evolving paradigm. *Exp Hematol* 2018.

5. Gale, R. P., Bennett, J. M., Hoffman, F. O. Who Has Therapy-Related AML? *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2017; 9(1): e2017025.

6. Park, H. J., Choi, J. H., Lee, K. A., Kim, H. C., Nam, Y. S. et al. A case of therapy-related acute myeloid leukemia following 5-fluorouracil chemotherapy. *Korean J Intern Med* 2012; 27(1): 115-7.

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

8. Nagy, A. Neubauer, A., atlasgeneticsoncology. URL: <http://atlasgeneticsoncology.org/Anomalies/AMLwithmyelodysplID2041.html>, [Aufgerufen am: 13.08.2018]. 2017

9. Arber, D. A., Orazi, A., Hasserjian, R., Thiele, J., Borowitz, M. J. et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 2016; 127(20): 2391-405.
10. Boddu, P., Kantarjian, H. M., Garcia-Manero, G., Ravandi, F., Verstovsek, S. et al. Treated secondary acute myeloid leukemia: a distinct high-risk subset of AML with adverse prognosis. *Blood Adv* 2017; 1(17): 1312-1323.
11. DGHO, Leitlinie Akute Myeloische Leukämie. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/akute-myeloische-leukaemie-aml/@@view/html/index.html>, [Aufgerufen am: 4.4.2018]. 2018
12. Naoe, T., Kiyoi, H. Gene mutations of acute myeloid leukemia in the genome era. *Int J Hematol* 2013; 97(2): 165-74.
13. Weinberg, O. K., Seetharam, M., Ren, L., Seo, K., Ma, L. et al. Clinical characterization of acute myeloid leukemia with myelodysplasia-related changes as defined by the 2008 WHO classification system. *Blood* 2009; 113(9): 1906-8.
14. Xu, X. Q., Wang, J. M., Gao, L., Qiu, H. Y., Chen, L. et al. Characteristics of acute myeloid leukemia with myelodysplasia-related changes: A retrospective analysis in a cohort of Chinese patients. *Am J Hematol* 2014; 89(9): 874-81.
15. Ikegawa, S., Doki, N., Kurosawa, S., Yamaguchi, T., Sakaguchi, M. et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplant overcomes poor prognosis of acute myeloid leukemia with myelodysplasia-related changes. *Leuk Lymphoma* 2016; 57(1): 76-80.
16. Kayser, S., Dohner, K., Krauter, J., Kohne, C. H., Horst, H. A. et al. The impact of therapy-related acute myeloid leukemia (AML) on outcome in 2853 adult patients with newly diagnosed AML. *Blood* 2011; 117(7): 2137-45.
17. Ostgard, L. S., Kjeldsen, E., Holm, M. S., Brown Pde, N., Pedersen, B. B. et al. Reasons for treating secondary AML as de novo AML. *Eur J Haematol* 2010; 85(3): 217-26.
18. Bennett, J. M., Catovsky, D., Daniel, M. T., Flandrin, G., Galton, D. A. et al. Proposed revised criteria for the classification of acute myeloid leukemia. A report of the French-American-British Cooperative Group. *Ann Intern Med* 1985; 103(4): 620-5.

19. Godley, L. A., Larson, R. A. Therapy-related myeloid leukemia. *Semin Oncol* 2008; 35(4): 418-29.
20. Nennecke, A., Wienecke, A., Kraywinkel, K. [Leukemia incidence and survival in Germany according to current standardized categories]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2014; 57(1): 93-102.
21. Courville, E. L., Wu, Y., Kourda, J., Roth, C. G., Brockmann, J. et al. Clinicopathologic analysis of acute myeloid leukemia arising from chronic myelomonocytic leukemia. *Modern Pathology* 2013; 26: 751.
22. De Kouchkovsky, I., Abdul-Hay, M. 'Acute myeloid leukemia: a comprehensive review and 2016 update'. *Blood Cancer J* 2016; 6(7): e441.
23. Fritsch, S., Metzeler, K., Hiddemann, W., Buske, C. [Diagnostics and therapy of acute myeloid leukemia]. *Dtsch Med Wochenschr* 2006; 131(43): 2401-6.
24. Erba, H. P. Prognostic factors in elderly patients with AML and the implications for treatment. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2007: 420-8.
25. Robert Koch Institut, Krebs in Deutschland. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2017/krebs_in_deutschland_2017.pdf?blob=publicationFile, [Aufgerufen am: 4.4.2018]. 2017
26. Krug, U., Buchner, T., Berdel, W. E., Muller-Tidow, C. The treatment of elderly patients with acute myeloid leukemia. *Dtsch Arztebl Int* 2011; 108(51-52): 863-70.
27. Roman, E., Smith, A., Appleton, S., Crouch, S., Kelly, R. et al. Myeloid malignancies in the real-world: Occurrence, progression and survival in the UK's population-based Haematological Malignancy Research Network 2004-15. *Cancer Epidemiol* 2016; 42: 186-98.
28. Appelbaum, F. R., Kopecky, K. J., Tallman, M. S., Slovak, M. L., Gundacker, H. M. et al. The clinical spectrum of adult acute myeloid leukaemia associated with core binding factor translocations. *Br J Haematol* 2006; 135(2): 165-73.
29. Burnett, A. K., Milligan, D., Prentice, A. G., Goldstone, A. H., McMullin, M. F. et al. A comparison of low-dose cytarabine and hydroxyurea with or without all-trans retinoic acid for acute myeloid leukemia and high-risk myelodysplastic syndrome in patients not considered fit for intensive treatment. *Cancer* 2007; 109(6): 1114-24.

30. Kantarjian, H., O'Brien, S., Cortes, J., Giles, F., Faderl, S. 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.
31. Cheson, B. D., Bennett, J. M., Kopecky, K. J., Buchner, T., Willman, C. L. et al. Revised recommendations of the International Working Group for Diagnosis, Standardization of Response Criteria, Treatment Outcomes, and Reporting Standards for Therapeutic Trials in Acute Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol* 2003; 21(24): 4642-9.
32. National Comprehensive Cancer Network, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology - Acute Myeloid Leukemia. URL: https://www.nccn.org/store/login/login.aspx?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/aml.pdf, [Aufgerufen am: 4.4.2018]. 2018
33. Fey, M. F., Buske, C., Group, E. G. W. Acute myeloblastic leukaemias in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013; 24 Suppl 6: vi138-43.
34. Krug, U., Rollig, C., Koschmieder, A., Heinecke, A., Sauerland, M. C. et al. Complete remission and early death after intensive chemotherapy in patients aged 60 years or older with acute myeloid leukaemia: a web-based application for prediction of outcomes. *Lancet* 2010; 376(9757): 2000-8.
35. Sekeres, M. A., Elson, P., Kalaycio, M. E., Advani, A. S., Copelan, E. A. et al. Time from diagnosis to treatment initiation predicts survival in younger, but not older, acute myeloid leukemia patients. *Blood* 2009; 113(1): 28-36.
36. Ziogas, D. C., Voulgarelis, M., Zintzaras, E. A network meta-analysis of randomized controlled trials of induction treatments in acute myeloid leukemia in the elderly. *Clin Ther* 2011; 33(3): 254-79.
37. Cornelissen, J. J., Gratwohl, A., Schlenk, R. F., Sierra, J., Bornhauser, M. et al. The European LeukemiaNet AML Working Party consensus statement on allogeneic HSCT for patients with AML in remission: an integrated-risk adapted approach. *Nat Rev Clin Oncol* 2012; 9(10): 579-90.
38. Majhail, N. S., Farnia, S. H., Carpenter, P. A., Champlin, R. E., Crawford, S. et al. Indications for Autologous and Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: Guidelines

from the American Society for Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015; 21(11): 1863-1869.

39. Cornelissen, J. J., Blaise, D. Hematopoietic stem cell transplantation for patients with AML in first complete remission. *Blood* 2016; 127(1): 62-70.

40. Gupta, V., Tallman, M. S., Weisdorf, D. J. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for adults with acute myeloid leukemia: myths, controversies, and unknowns. *Blood* 2011; 117(8): 2307-18.

41. Beelen, D.W. Mytilineos, J. Deutsches Register für Stammzelltransplantationen, Jahresbericht 2016. URL: <http://www.drst.de/download/jb2016.pdf>, [Aufgerufen am: 13.08.2018]. 2016

42. Gorin, N. C., Giebel, S., Labopin, M., Savani, B. N., Mohty, M. et al. Autologous stem cell transplantation for adult acute leukemia in 2015: time to rethink? Present status and future prospects. *Bone Marrow Transplant* 2015; 50(12): 1495-502.

43. Estey, E., Dohner, H. Acute myeloid leukaemia. *Lancet* 2006; 368(9550): 1894-907.

44. Dombret, H., Gardin, C. An update of current treatments for adult acute myeloid leukemia. *Blood* 2016; 127(1): 53-61.

45. Dombret, H., Seymour, J. F., Butrym, A., Wierzbowska, A., Selleslag, D. et al. International phase 3 study of azacitidine vs conventional care regimens in older patients with newly diagnosed AML with >30% blasts. *Blood* 2015; 126(3): 291-9.

46. Kantarjian, H. M., Thomas, X. G., Dmoszynska, A., Wierzbowska, A., Mazur, G. et al. Multicenter, randomized, open-label, phase III trial of decitabine versus patient choice, with physician advice, of either supportive care or low-dose cytarabine for the treatment of older patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2012; 30(21): 2670-7.

47. Burnett, A. K., Hills, R. K., Hunter, A., Milligan, D., Kell, J. et al. The addition of arsenic trioxide to low-dose Ara-C in older patients with AML does not improve outcome. *Leukemia* 2011; 25(7): 1122-7.

48. Burnett, A. K., Hills, R. K., Hunter, A. E., Milligan, D., Kell, W. J. et al. The addition of gemtuzumab ozogamicin to low-dose Ara-C improves remission rate but does not

significantly prolong survival in older patients with acute myeloid leukaemia: results from the LRF AML14 and NCRI AML16 pick-a-winner comparison. *Leukemia* 2013; 27(1): 75-81.

49. Burnett, A. K., Russell, N. H., Culligan, D., Cavanagh, J., Kell, J. et al. The addition of the farnesyl transferase inhibitor, tipifarnib, to low dose cytarabine does not improve outcome for older patients with AML. *Br J Haematol* 2012; 158(4): 519-22.

50. Dennis, M., Russell, N., Hills, R. K., Hemmaway, C., Panoskaltzis, N. et al. Vosaroxin and vosaroxin plus low-dose Ara-C (LDAC) vs low-dose Ara-C alone in older patients with acute myeloid leukemia. *Blood* 2015; 125(19): 2923-32.

51. European Medicines Agency, Orphan designation. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2012/02/WC500121701.pdf, [Aufgerufen am: 13.08.2018]. 2012

52. orphanet, Rare diseases. URL: http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Education_AboutRareDiseases.php?lng=EN, [Aufgerufen am: 13.08.2018].

53. Kantarjian, H., Ravandi, F., O'Brien, S., Cortes, J., Faderl, S. et al. Intensive chemotherapy does not benefit most older patients (age 70 years or older) with acute myeloid leukemia. *Blood* 2010; 116(22): 4422-9.

54. Stone, R. M., Mazzola, E., Neuberg, D., Allen, S. L., Pigneux, A. et al. Phase III open-label randomized study of cytarabine in combination with amonafide L-malate or daunorubicin as induction therapy for patients with secondary acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2015; 33(11): 1252-7.

55. Dohner, K., Paschka, P., Dohner H. [Acute myeloid leukemia] Akute myeloische Leukämie 2015; 54(4): 354-63.

56. Klepin, H. D., Balducci, L. Acute myelogenous leukemia in older adults. *Oncologist* 2009; 14(3): 222-32.

57. Tilly, H., Castaigne, S., Bordessoule, D., Casassus, P., Le Prise, P. Y. et al. Low-dose cytarabine versus intensive chemotherapy in the treatment of acute nonlymphocytic leukemia in the elderly. *J Clin Oncol* 1990; 8(2): 272-9.

58. Rowe, J. M., Neuberg, D., Friedenber, W., Bennett, J. M., Paietta, E. et al. A phase 3 study of three induction regimens and of priming with GM-CSF in older adults with acute

myeloid leukemia: a trial by the Eastern Cooperative Oncology Group. *Blood* 2004; 103(2): 479-85.

59. Goldstone, A. H., Burnett, A. K., Wheatley, K., Smith, A. G., Hutchinson, R. M. et al. Attempts to improve treatment outcomes in acute myeloid leukemia (AML) in older patients: the results of the United Kingdom Medical Research Council AML11 trial. *Blood* 2001; 98(5): 1302-11.

60. Stone, R. M., Berg, D. T., George, S. L., Dodge, R. K., Paciucci, P. A. et al. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor after initial chemotherapy for elderly patients with primary acute myelogenous leukemia. *Cancer and Leukemia Group B. N Engl J Med* 1995; 332(25): 1671-7.

61. Baer, M. R., George, S. L., Dodge, R. K., O'Loughlin, K. L., Minderman, H. et al. Phase 3 study of the multidrug resistance modulator PSC-833 in previously untreated patients 60 years of age and older with acute myeloid leukemia: Cancer and Leukemia Group B Study 9720. *Blood* 2002; 100(4): 1224-32.

62. van der Holt, B., Lowenberg, B., Burnett, A. K., Knauf, W. U., Shepherd, J. et al. The value of the MDR1 reversal agent PSC-833 in addition to daunorubicin and cytarabine in the treatment of elderly patients with previously untreated acute myeloid leukemia (AML), in relation to MDR1 status at diagnosis. *Blood* 2005; 106(8): 2646-54.

63. Milligan, D. W., Wheatley, K., Littlewood, T., Craig, J. I., Burnett, A. K. et al. Fludarabine and cytosine are less effective than standard ADE chemotherapy in high-risk acute myeloid leukemia, and addition of G-CSF and ATRA are not beneficial: results of the MRC AML-HR randomized trial. *Blood* 2006; 107(12): 4614-22.

64. Jazz Pharmaceuticals, Clinical Study Report: Study CLTR0310-301. Phase III, Multicenter, Randomized, Trial of CPX-351 (Cytarabine: Daunorubicin) Liposome Injection versus Cytarabine and Daunorubicin in Patients 60 -75 years of Age with Untreated High Risk (Secondary) AML. URL: file:///C:/Users/CarolineSteinmetz/HS%20Value%20&%20Dossier%20GmbH/HSVD%20-%20Dokumente/Jazz%20Pharmaceuticals/Deliverables/Dossier/Modul%205/Dateien_Modul3/AWG_A/Volltexte_3.2/64_Jazz_2017.pdf, [Aufgerufen am: 13.08.2018]. 2017

65. National Cancer Institute, Surveillance, Epidemiology, and End Results. URL: https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2005/results_merged/sect_13_leukemia.pdf, [Aufgerufen

66. Appelbaum, F. R., Gundacker, H., Head, D. R., Slovak, M. L., Willman, C. L. et al. Age and acute myeloid leukemia. *Blood* 2006; 107(9): 3481-5.
67. Medeiros, B. C., Satram-Hoang, S., Hurst, D., Hoang, K. Q., Momin, F. et al. Big data analysis of treatment patterns and outcomes among elderly acute myeloid leukemia patients in the United States. *Ann Hematol* 2015; 94(7): 1127-38.
68. Oran, B., Weisdorf, D. J. Survival for older patients with acute myeloid leukemia: a population-based study. *Haematologica* 2012; 97(12): 1916-24.
69. Bertoli, S., Sterin, A., Tavitian, S., Oberic, L., Ysebaert, L. et al. Therapy-related acute myeloid leukemia following treatment of lymphoid malignancies. *Oncotarget* 2016; 7(52): 85937-85947.
70. Hulegardh, E., Nilsson, C., Lazarevic, V., Garelius, H., Antunovic, P. et al. Characterization and prognostic features of secondary acute myeloid leukemia in a population-based setting: a report from the Swedish Acute Leukemia Registry. *Am J Hematol* 2015; 90(3): 208-14.
71. Granfeldt Ostgard, L. S., Medeiros, B. C., Sengelov, H., Norgaard, M., Andersen, M. K. et al. Epidemiology and Clinical Significance of Secondary and Therapy-Related Acute Myeloid Leukemia: A National Population-Based Cohort Study. *J Clin Oncol* 2015; 33(31): 3641-9.
72. Tumorregister München, ICD-10 C92.0: Akute myel. Leukämie. Inzidenz und Mortalität. URL: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/base/bC920_G-ICD-10-C92.0-Akute-myel.-Leukaemie-Inzidenz-und-Mortalitaet.pdf, [Aufgerufen am: 4.4.2018]. 2018
73. Juliusson, G., Abrahamsson, J., Lazarevic, V., Antunovic, P., Derolf, A. et al. Prevalence and characteristics of survivors from acute myeloid leukemia in Sweden. *Leukemia* 2017; 31(3): 728-731.
74. Polsinelli, B., Tsigkos, S., Naumann-Winter, F., Mariz, S., Sepodes, B. Evolving prevalence of haematological malignancies in orphan designation procedures in the European Union. *Orphanet J Rare Dis* 2017; 12(1): 17.
75. Visser, O., Adolfsson, J., Rossi, S., Verne, J., Gatta, G. et al. Incidence and survival of rare urogenital cancers in Europe. *Eur J Cancer* 2012; 48(4): 456-64.

76. Jazz Pharmaceuticals, Fachinformation - Vyxeos 44 mg/100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. . URL: [file:///C:/Users/CarolineSteinmetz/Desktop/Vyxeos-combined-de-Clean%20\(002\).pdf](file:///C:/Users/CarolineSteinmetz/Desktop/Vyxeos-combined-de-Clean%20(002).pdf), [Aufgerufen am: 13.08.2018]. 2018

77. WHO, April Fritz, Constance Percy, Andrew Jack, Kanagaratnam Shanmugaratnam, Leslie Sobin, D Max Parkin, Sharon Whelan, International classification of diseases for oncology (ICD-O) – 3rd edition, 1st revision. . URL: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/96612/9789241548496_eng.pdf?sequence=1, [Aufgerufen am: 13.08.2018]. 2013

78. Institut, R. K. Gesonderte Auswertung zur Population der Hochrisiko-AML (auf Anfrage)2018.

79. Nagel, G., Weber, D., Fromm, E., Erhardt, S., Lubbert, M. et al. Epidemiological, genetic, and clinical characterization by age of newly diagnosed acute myeloid leukemia based on an academic population-based registry study (AMLSG BiO). *Ann Hematol* 2017; 96(12): 1993-2003.

80. Dohner, H., Estey, E. H., Amadori, S., Appelbaum, F. R., Buchner, T. et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood* 2010; 115(3): 453-74.

81. ECOG-ACRIN cancer research group, ECOG Performance Status. URL: <http://ecog-acrin.org/resources/ecog-performance-status>, [Aufgerufen am: 09.04.2018]. 2018

82. Blood, Loïc Renaud, O. N., Celine Berthon, Christophe Roumier, Céline Rodriguez, Cecile Frimat, Catherine Roche-Lestienne, Aline Renneville, Bruno Quesnel and Claude Preudhomme. De Novo and Secondary Acute Myeloid Leukemia, Real World Data on Outcomes from the French Nord-Pas-De-Calais Picardie Acute Myeloid Leukemia Observatory[Aufgerufen 2016

83. Brandts, C., Kim, A., Serve, H. Die Akute Myeloische Leukämie (AML) des Erwachsenen. Kompetenznetzwerk Leukämien 2017.

84. Seymour, J. F., Dohner, H., Butrym, A., Wierzbowska, A., Selleslag, D. et al. Azacitidine improves clinical outcomes in older patients with acute myeloid leukaemia with myelodysplasia-related changes compared with conventional care regimens. *BMC Cancer* 2017; 17(1): 852.

85. Bundesministerium für Gesundheit, Kennzahlen und Faustformeln. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2018Bund_Januar_2018.pdf, [Aufgerufen am: 4.4.2018]. 2018

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, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient und für die GKV insgesamt mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-24 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 3-24: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe | Behandlungsmodus | Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) | Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne) |
|---|---|---|--|---|
| CPX-351 | Erwachsene mit neu diagnostizierter, therapiebedingter akuter myeloischer Leukämie (t-AML) oder AML mit myelodysplastischen Veränderungen (AML-MRC) | Zyklisch: intravenöse Gabe von 44 mg/100 mg/m ² 1. Induktion ggf. 2. Induktion startet zwischen Tag 15 und 35 | Induktion: 1 bis max. 2 Zyklen ^a | Zyklus 1 Tag 1,3 und 5 Zyklus 2 Tag 1 und 3 |
| | | Zyklisch: intravenöse Gabe von 29 mg/65 mg/m ² 1. Konsolidierung startet zwischen Tag 35 und 110 | Konsolidierung: 1 bis 2 Zyklen ^b | Zyklus 1 Tag 1 und 3 Zyklus 2 Tag 1 und 3 |
| <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>Aus dem Studiendesign CLTR0310-301 geht hervor, dass je nach Dosierungsschema (Anzahl der erhaltenen Induktions- und Konsolidierungszyklen) die Behandlungsdauer abhängig von der Response zwischen 168 bis 224 Tage dauerte.</p> <p>a: In der CLTR0310-301-Studie dauerte der 1. Induktionszyklus 5 Tage (Vyxeos an den Tagen 1, 3 und 5; der 2. Induktionszyklus dauerte 3 Tage (Vyxeos an den Tagen 1 und 3).</p> <p>b: In der CLTR0310-301-Studie dauerte ein Konsolidierungszyklus 3 Tage (Vyxeos an den Tagen 1 und 3). Ein zweiter Konsolidierungszyklus kann nach 5 bis 8 Wochen erfolgen.</p> | | | | |

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-24 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Bei CPX-351 handelt es sich um eine Chemotherapie, die zugelassen ist zur Behandlung von Erwachsenen mit neu diagnostizierter, therapiebedingter akuter myeloischer Leukämie (t-AML) oder AML mit myelodysplastischen Veränderungen (AML-MRC). Die empfohlene Dosis für die Induktion beträgt laut Fachinformation 44 mg/m² Daunorubicin und 100 mg Cytarabin /m² Körperoberfläche (KOF) [1]. In dieser Dosis wird es an den Tagen 1, 3 und 5

des ersten Induktionszyklus, sowie an den Tagen 1 und 3 des zweiten Induktionszyklus kontinuierlich über 90 Minuten intravenös verabreicht (Tabelle 3-24).

Die empfohlene Dosis für die Konsolidierung beträgt laut Fachinformation 29 mg/m² Daunorubicin und 65 mg Cytarabin /m² KOF. In dieser Dosis wird es an den Tagen 1 und 3 des ersten sowie des zweiten Konsolidierungszyklus kontinuierlich über 90 Minuten intravenös verabreicht. Aus dem Studiendesign CLTR0310-301 geht hervor, dass je nach Anzahl der erhaltenen Induktions- und Konsolidierungszyklen die Dauer der Behandlung in Abhängigkeit des Response variierte. Im Median betrug die Exposition unter CPX-351 19 Tage, die Behandlungsphase dauerte im Median 62 Tage. Damit war die Behandlungsdauer unter CPX-351 um ca. 50% (21 Tage) länger als unter der getesteten Vergleichstherapie, bei der weniger Patienten eine Konsolidierung erhielten.[2]. Die erste Induktion startet idealtypisch an Tag 0. Ein neuer Behandlungszyklus kann erst nach ausreichender Regenerationszeit begonnen werden. Die erste Knochenmarksanalyse erfolgt idealtypisch 14-24 Tage nach Beginn des ersten Induktionszyklus. Die zweite Induktionsphase startet idealtypisch laut Studiendesign an Tag 35, die erste Konsolidierung beginnt idealerweise an Tag 75.

Unter CPX-351 haben alle Patienten eine 1. Induktion erhalten. Eine 2. Induktion erhielten 31 % der Patienten, eine 1. Konsolidierung 32 % der Patienten und eine 2. Konsolidierung wurde bei 15% der Patienten angewendet (Tabelle 14.3.8.1 CSR) [2].

Angaben zum Behandlungsmodus einer zweckmäßigen Vergleichstherapie entfallen, da gemäß Verfahrensordnung des G-BA eine solche nicht festgelegt wurde (siehe 3.1.1).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-25 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 3-24). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-25: 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 | Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) | Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) |
|---|---|---|--|--|
| CPX-351 | Erwachsene mit neu diagnostizierter, therapiebedingter akuter myeloischer Leukämie (t-AML) oder AML mit myelodysplastischen Veränderungen (AML-MRC) | <i>stationär</i> | | |
| | | Zyklisch: intravenöse Gabe von 44 mg/100mg/m ² , startet idealtypisch an Tag 0 ^a | Induktion Zyklus 1 | 3 Tage |
| | | Zyklisch: optional, intravenöse Gabe von 44 mg/100 mg/m ² , startet idealtypisch zw. Tag 15 und 35 ^a | Induktion Zyklus 2 | 2 Tage |
| | | <i>stationär, ggf. ambulant^b</i> | | |
| | | Zyklisch: intravenöse Gabe von 29 mg/65 mg/m ² 1. Konsolidierung startet idealtypisch zw. Tag 35 und 75 ^a | Konsolidierung Zyklus 1 | 2 Tage |
| | | Zyklisch: optional, intravenöse Gabe von 29 mg/65 mg/m ² | Konsolidierung Zyklus 2 | 2 Tage |
| <p><i>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.</i></p> <p>a: Die einzelnen Zyklen finden idealtypisch im Abstand von ca. 35 Tagen statt.</p> <p>b: in der klinischen Studie, die in den USA durchgeführt worden ist, wurde ein kleiner Anteil an Patienten in der Konsolidierung ambulant behandelt. Für Deutschland wird davon ausgegangen, dass die Behandlung insgesamt stationär erfolgt.</p> | | | | |

Die Angaben zu Behandlungsmodus und Behandlungstagen pro Patient pro Jahr basieren auf der Fachinformation von CPX-351 [1]. Das Dosierungsschema der Fachinformation erläutert

die Anzahl der Gaben des zu bewertenden Arzneimittels an definierten Tagen der Therapiezyklen. Daraus ergibt sich eine Anzahl von drei Behandlungstagen pro Patient und pro Jahr für den ersten Induktionszyklus sowie von zwei Behandlungstagen pro Patient und pro Jahr für alle darauffolgenden Zyklen. Die Anzahl der Zyklen pro Patient hängt von dem Response des Patienten und der weiteren Therapieplanung (z.B. Stammzelltransplantation) ab. Ca. 1/3 der Patienten haben eine 2. Induktion und eine 1. Konsolidierung erhalten, 15% der Patienten erhielten eine 2. Konsolidierung.

Angaben zu den Behandlungstagen mit einer zweckmäßigen Vergleichstherapie entfallen, da gemäß Verfahrensordnung des G-BA eine solche nicht benannt wurde (siehe 3.1.1).

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-26 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 zugrunde liegende 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 3-26: 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) |
|--|---|--|---|--|
| CPX-351 | Erwachsene mit neu diagnostizierter, therapiebedingter akuter myeloischer Leukämie (t-AML) oder AML mit myelodysplastischen Veränderungen (AML-MRC) | stationär | | |
| | | Induktion: Zyklus 1 3 Tage | 44 mg/m ² Daunorubicin 100 mg/m ² Cytarabin an Tag 1, 3 und 5 | 249,48 mg Daunorubicin 567 mg Cytarabin |
| | | Induktion: Zyklus 2 2 Tage | 44 mg/m ² Daunorubicin 100 mg/m ² Cytarabin an Tag 1 und 3 | 166,32 mg Daunorubicin 378 mg Cytarabin |
| | | stationär, ggf. ambulant | | |
| | | Konsolidierung: Zyklus 1 2 Tage | 29 mg/m ² Daunorubicin 65 mg/m ² Cytarabin an Tag 1 und 3 | 109,62 mg Daunorubicin 245,7 mg Cytarabin |
| | | Konsolidierung: Zyklus 2 2 Tage | 29 mg/m ² Daunorubicin 65 mg/m ² Cytarabin an Tag 1 und 3 | 109,62 mg Daunorubicin 245,7 mg Cytarabin |

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-26 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).

Für die Induktion mit CPX-351 werden 44 mg Daunorubicin/m² Körperoberfläche und 100 mg Cytarabin/m² Körperoberfläche an 3 Tagen im ersten und an 2 Tagen im zweiten Zyklus empfohlen. Bei Dosierungen in Abhängigkeit vom Körpergewicht (KG) oder der Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2013 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittl. Körpergröße: 1,72 m, durchschnittl. Körpergewicht: 76,3 kg). Hieraus berechnet

sich eine Körperoberfläche von 1,89 m² [3]. Ausgehend von einer durchschnittlichen Körperoberfläche pro Patient von 1,89 m² ergibt sich eine Menge von 249,48 mg Daunorubicin und 567 mg Cytarabin für den ersten Induktionszyklus und eine Menge von 166,32 mg Daunorubicin und 378 mg Cytarabin für den zweiten Induktionszyklus (Tabelle 3-26).

Für die Konsolidierung werden 29 mg/m² Daunorubicin und 65 mg Cytarabin/m² Körperoberfläche an 2 Tagen empfohlen. Ausgehend von einer durchschnittlichen Körperoberfläche pro Patient von 1,89 m² ergibt sich daraus eine Menge von 109,62 mg Daunorubicin und 245,7 mg Cytarabin pro Konsolidierungszyklus.

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch einer zweckmäßigen Vergleichstherapie entfallen, da gemäß Verfahrensordnung des G-BA eine solche nicht benannt wurde (siehe 3.1.1).

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

Geben Sie in Tabelle 3-27 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 SGB V 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 3-27: 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 |
|---|--|--|
| CPX-351 | 100 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung (Jede Durchstechflasche enthält 44 mg Daunorubicin und 100 mg Cytarabin) | Preis pro Ampulle: 7.497,00 Euro |
| | Apothekenverkaufspreis: 7.779,23 € | 7.336,46 |
| | Kosten pro Ampulle im Krankenhaus unter Annahme der Erstattung im Rahmen eines NUB-Entgeltes gemäß § 6 Abs. 2 KHEntgG: 7.497,00 | 7.497,00 |
| | Kosten pro Ampulle im Krankenhaus unter der Annahme einer reinen Finanzierung über die DRGs: 0 | 0 |

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-27 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die GKV-Kosten für liposomales Daunorubicin und Cytarabin im ambulanten Bereich ergeben sich aus der Arzneimittelpreisverordnung [4]. Vyxeos kann u.U. im Rahmen der Konsolidierungsphase ambulant verabreicht werden. In der klinischen Studie haben ca. 51% der Patienten, die eine 1. Konsolidierung in Anspruch genommen haben (n=49), Vyxeos ambulant erhalten. Von den Patienten, die ein zweite Konsolidierung erhalten haben, haben diese 61% (14/23) ambulant wahrgenommen. Es wird somit davon ausgegangen, dass auch im deutschen Versorgungskontext, die Möglichkeit einer ambulanten Konsolidierung besteht.

Entsprechend der Arzneimittelpreisverordnung unter Berücksichtigung der gesetzlichen Rabatte ergeben sich die folgenden Kosten: Bei einem Herstellerabgabepreis von 6.300,00 Euro pro Packung Vyxeos mit 100 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung beträgt der Apothekenverkaufspreis 7.779,23 Euro. Die Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte verstehen sich abzüglich der nach § 130a Abs. 1 und 130 Abs 1 SGB V zu gewährenden Rabatte [5]. Diese umfassen derzeit den gesetzlichen Apothekenrabatt in Höhe von 1,77 Euro auf den Apothekenverkaufspreis und den gesetzlichen Herstellerrabatt in Höhe von 7 % des Herstellerabgabepreises in Euro. Die GKV Nettokosten, unter Berücksichtigung des Herstellerrabatts und des Apothekenrabatts betragen demnach 7.336,46 Euro.

Die Kosten für die GKV im stationären Bereich müssen differenzierter betrachtet werden, solange für das Präparat kein NUB-Entgelt gemäß § 6 Abs. 2 KHEntgG seitens des InEK

(Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus beschieden worden ist. Aufgrund der zeitlichen Regelungen zur Bewertung von NUB-Entgelten kann frühestens zum 31. Januar 2019 für die antragstellenden Krankenhäuser eine positive Entscheidung für ein NUB-Entgelt für Vyxeos getroffen werden. Bis zur Verhandlung des Preises des NUB-Entgeltes zwischen den Krankenhäusern und den gesetzlichen Krankenkassen muss Vyxeos prinzipiell aus den stationären Fallpauschalen finanziert werden. Über die Fallpauschalen hinaus entstehen der GKV keine Kosten für Vyxeos. Aufgrund der Tatsache, dass im Jahr 2018 für Midostaurin zur Behandlung von AML Patienten mit FLT3-Mutation ein NUB-Entgelt als sachgerecht seitens des InEK angesehen worden ist [6], wird davon ausgegangen, dass auch Vyxeos nicht sachgerecht im Rahmen der DRGs abgebildet werden kann.

Es wird davon ausgegangen, dass die Behandlung der Hochrisiko AML überwiegend im stationären Bereich, in spezialisierten Kliniken, stattfindet. Die stationäre Behandlung der AML wird gemäß Fallpauschalenkatalog über die Fallpauschalen R60A – R60E vergütet [7]. Die Zuordnung in eine der genannten DRGs erfolgt nach den Gruppierungskriterien und berücksichtigt u.a. das chemotherapeutische Schema, die Schweregradeinteilung des Patienten und mit der Behandlung verbundene Komplikationen [8].

Der mediane Krankenhausaufenthalt betrug unter CPX-351 in der Studie CLTR0310-301 41 Tage und war damit nicht signifikant länger als bei einer Behandlung mit der 7+3 Standardtherapie. Die Länge des stationären Aufenthaltes gibt Anhaltspunkte über die zu erwartenden Krankenhauskosten entsprechend der Verweildauer der jeweiligen DRGs, wobei die unterschiedliche Zahl an Zyklen pro Patient berücksichtigt werden muss.

Die Fallpauschalen R60A – R60E beinhalten auch die Arzneimittelkosten, sofern für die während des stationären Aufenthaltes eingesetzten Arzneimittel keine Zusatzentgelte oder NUB-Entgelte vereinbart worden sind.

Folglich belaufen sich die Kosten für Vyxeos – ohne vereinbartes NUB-Entgelt – für die Krankenkassen auf „0“, da sie aus der jeweiligen Fallpauschale finanziert werden müssten. Es ist unklar, ob unter den gegebenen Finanzierungsbedingungen die Krankenhäuser bereit sind, Vyxeos einzusetzen, obwohl die Patienten einen signifikanten Überlebensvorteil gegenüber der 7+3 Standardtherapie haben.

Tabelle 3-28: Beschreibung und Kosten der Fallpauschalen R60A – R60E [7, 9]

| DRG | Beschreibung | Bewertungs- relation | Ø Verweil- dauer | Kosten €: BBFW 3.467,30 |
|---------------------------|---|---------------------------------|-----------------------------|--|
| R60A | Akute myeloische Leukämie mit hochkomplexer Chemotherapie, Alter >17 Jahre | 9,040 | 47,1 | 31.344,39 |
| R60B | Akute myeloische Leukämie mit intensiver Chemotherapie mit komplizierender Diagnose oder Dialyse oder Portimplantation oder intensivmedizinischer Komplexbehandlung > 392 / 368 / - Aufwandspunkte oder schwersten CC | 6,153 | 30,4 | 21.334,30 |
| R60C | Akute myeloische Leukämie mit int. Chemoth., äuß. schw. CC od. kompl. Diagnostik b. Leuk. od. mit mäß. kompl. Chemoth. mit best. kompliz. Faktoren od. mit äuß. schw. CC mit kompl. Diagnostik od. KomplBeh. MRE mit Dial. od. äuß. schw. CC od. schwerste CC | 4,303 | 22,9 | 14.919,79 |
| R60D | Akute myeloische Leukämie mit intensiver Chemoth., ohne kompliz. Diagnose, ohne Dialyse, ohne Portimpl., oh. intensivmed. Komplexbeh. > 392 / 368 / - AufwP., oh. äuß. schwere CC, oh. kompl. Diagnostik b. Leukämie od. mit Dialyse od. äußerst schweren CC | 2,513 | 14,3 | 8.713,32 |
| R60E | Akute myeloische Leukämie mit mäßig komplexer Chemotherapie, ohne komplizierende Diagnose, ohne Dialyse, ohne Portimplantation, ohne äußerst schwere CC oder mit lokaler Chemotherapie oder mit Komplexbehandlung bei multiresistenten Erregern | 1,514 | 8,4 | 5.249,49 |
| BBFW: Bundesbasisfallwert | | | | |

Unter der Annahme, dass ab Februar 2019 Vereinbarungen zu einem NUB-Entgelt für Vyxeos vergleichbar zu Midostaurin möglich sind, werden im Folgenden zusätzlich die Kosten für die GKV bei separater Erstattung des Arzneimittels angegeben. Krankenhauspreise unterliegen nicht der Arzneimittelpreisverordnung, sondern müssen zwischen dem pharmazeutischen Unternehmer und dem Krankenhaus frei vereinbart werden. Für die Kalkulation des Krankenhauspreises im Rahmen der frühen Nutzenbewertung wird daher auf den Herstellerabgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers im ambulanten Bereich (PPU) zuzüglich der Mehrwertsteuer zurückgegriffen. Dieser Preis wird als Grundlage für Vereinbarungen zu einem NUB-Entgelt ab dem 1. Februar 2019 angesehen. Die Kosten für die

GKV in der hier dargestellten Größenordnung fallen demnach dann an, wenn für das Arzneimittel Vyxeos ein NUB-Entgelt mit Status 1 seitens des InEK zugestanden wird, so dass die Kosten im Anschluss separat seitens der Krankenhäuser in Ansatz gebracht werden können.

Der dargestellte Krankenhauspreis in Höhe von 7.497,00 Euro pro Packung Vyxeos ergibt sich aus dem Herstellerabgabepreis von 6.300,00 Euro zuzüglich der Mehrwertsteuer.

Für die Berechnung der Kosten der GKV werden somit folgende Annahmen getroffen:

1. Zwischen dem Zeitpunkt der Zulassung und Februar 2019 fallen im Rahmen der stationären Behandlung keine Arzneimittelkosten für die GKV an, da die Fallpauschalen die einzige Abrechnungsmöglichkeit der Krankenhäuser darstellen.
2. Ab Februar 2019 werden die Kosten im Rahmen eines NUB-Entgeltes erstattet.
3. Es gibt einen Anteil an Patienten, der im Rahmen der Konsolidierung ambulant behandelt werden kann, so dass GKV-Kosten für das Arzneimittel im Rahmen der ambulanten Behandlung anfallen. Dieser Anteil entspricht dem Anteil, der sich in der klinischen Studie CLTR0310-301 gezeigt hat.

Innerhalb der Zulassungsstudie war in den USA eine ambulante Konsolidierung der Patienten unter diesen kontrollierten Bedingungen erlaubt. Im CPX-351 Arm haben ca. 50% der Patienten in der 1. Konsolidierung eine ambulante Konsolidierung vorgenommen. Bei den Patienten der Vergleichsgruppe in der klinischen Studie, die mit dem 5+2 Schema behandelt worden sind, haben nur 6 % der Patienten in der Konsolidierung eine ambulante Form gewählt. In der zweiten Konsolidierung wurden 61% der Patienten mit 2. Konsolidierung im CPX-351 Arm ambulant behandelt und kein Patient unter 7+3.

Angaben zu den Kosten einer zweckmäßigen Vergleichstherapie entfallen, da gemäß Verfahrensordnung des G-BA eine solche nicht benannt wurde (siehe 3.1.1).

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 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 3-29 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.

Tabelle 3-29: 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 |
|--|---|---|--|---|
| | | | | |
| | | | | |

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-29 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Mindestens die Induktionstherapie wird in Deutschland immer im Rahmen eines stationären Aufenthaltes erbracht, da sich die Patienten unter sterilen Bedingungen von der Chemotherapie erholen müssen. Während der Behandlungsphase besteht u.a. ein hohes Infektionsrisiko durch die chemotherapeutische Behandlung des blutbildenden Systems. Aufgrund der Tatsache, dass auch im Falle einer Standardbehandlung nach dem 7+3 Schema ein stationärer Aufenthalt erforderlich ist, wird hier auf die Darstellung der zusätzlichen Kosten durch die Fallpauschalen verzichtet. Auch die Kosten, die im Rahmen einer allogenen Stammzelltransplantation anfallen, die als Behandlungsoption im Rahmen der Konsolidierung bei dieser Patientenpopulation regelhaft angestrebt wird, werden nicht als zusätzliche GKV Kosten dargestellt, da diese Kosten nicht in unmittelbarem Zusammenhang mit der Gabe von CPX-351 anfallen.

Aus der Fachinformation ergeben sich keine weiteren zusätzlichen GKV-Leistungen, die regelhaft bei Anwendung von Vyxeos anfallen und über die Routineversorgung von Patienten mit AML hinausgehen:

- Laut Fachinformationen gibt es einige Vorsichtsmaßnahmen, die vor Behandlungsbeginn mit Vyxeos ergriffen werden sollten [1]. Es sollten geeignete Maßnahmen zur Bekämpfung systemischer Infektionen getroffen werden. Die prophylaktische Anwendung von Antiinfektiva wird während der Zeit einer ausgeprägten Neutropenie empfohlen, bis die Anzahl an ANC mindestens auf 500/ μ L angestiegen ist. Zur Prophylaxe von Übelkeit und Erbrechen können Antiemetika gegeben werden. Es wird davon ausgegangen, dass diese Maßnahme bei den meisten Patienten ergriffen wird. Die Gabe von Antiemetika stellt damit eine regelhafte zusätzliche Leistung dar. Sie soll nach lokaler medizinischer Praxis erfolgen (Tabelle 3-29). Darüber hinaus sollte eine anti-hyperurikämische Therapie (z.B. Allopurinol) vor der Einleitung von Vyxeos in Betracht gezogen werden.
- Patienten mit Hochrisiko-AML werden nach heutigen deutschen Behandlungsstandards aufgrund des Risikos von Komplikationen stationär behandelt [10]. Eine ambulante Behandlung der Zielpopulation wäre ausschließlich in der Phase der Post-Remission, respektive der Konsolidierung, denkbar, da in dieser Phase sowohl die Anzahl der Behandlungszyklen (2 Tage) als auch die Dosierung reduziert werden. In der klinischen Studie 301 konnte beobachtet werden, dass ca. 1/3 der Patienten (49 von 153) eine Konsolidierungstherapie erhalten haben [11].
- Während der Behandlung mit Vyxeos sollten die Patienten sorgfältig auf mögliche klinische Komplikationen durch Myelosuppression, einschließlich schwerer Infektionen oder Blutungen, überwacht werden. Darüber hinaus soll die Erholungszeit von ANC und Thrombozyten überwacht werden.
- Kardiotoxizität ist ein bekanntes Risiko einer Anthrazyklinbehandlung. Die Herzfunktion sollte vor, während und nach der Behandlung mit Vyxeos durch einen Facharzt beurteilt werden. Bei auftretender Hypersensitivität ist je nach Schweregrad eine Medikation mit Beruhigungsmitteln, Entzündungshemmern, Adrenalin oder Bronchiodilatoren empfohlen.
- Das Auftreten von Gewebenekrosen sollte überprüft werden.
- Die Beurteilung der Leber- und Nierenfunktion mittels konventioneller klinischer Labortests wird vor und während der Behandlung mit Vyxeos empfohlen. Im Falle einer Hyperurikämie sollte der Harnsäuregehalt des Blutes überwacht und eine geeignete Therapie eingeleitet werden.
- Patienten sollten hinsichtlich des Auftretens von kupfertoxischen Begleiterscheinungen sowie gastrointestinaler Mukositis und/oder Diarrhoe beobachtet werden.

Zusätzliche GKV Leistungen fallen im Rahmen der Behandlung mit Vyxeos nicht regelhaft außerhalb des stationären Aufenthaltes an. Es wird darauf verzichtet, entsprechende Leistungen

für die ambulante Konsolidierung darzustellen, da deren Häufigkeit unklar ist, insbesondere, da die Konsolidierung mit einer niedrigeren Dosis und in weniger Zyklen erbracht wird.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-30 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-29 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 3-30: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

| Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung | Kosten pro Leistung in Euro |
|--|------------------------------------|
| | |
| | |

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-30 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Entfällt: die zusätzlich notwendigen GKV Leistungen werden über den stationären Aufenthalt im Rahmen der jeweiligen DRG vergütet.

Geben Sie in Tabelle 3-31 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 3-29 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-30 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-21 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-23 (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 3-31: 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 |
|---|---|---|---|--|
| | | | | |
| | | | | |

Angaben zu zusätzlichen GKV-Leistungen bei Anwendung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie entfallen, da gemäß Verfahrensordnung des G-BA eine solche nicht benannt werden musste (siehe 3.1.1).

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-32 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 3.2.3, Tabelle 3-21, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-23) aus. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-32: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt) [12]

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro | Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a |
|--|---|--|--|
| | | Induktionsphase 1 | |
| CPX-351 | Erwachsene mit neu diagnostizierter, therapiebedingter akuter myeloischer Leukämie (t-AML) oder AML mit myelodysplastischen Veränderungen (AML-MRC) | Arzneimittelkosten: 44.982,00 Euro/ Patient bei einem Packungspreis von 7.497,00 Euro Erstattung als NUB in 7/12 Monaten | Arzneimittelkosten: 13.355.905,50 Euro (8.081.766,00 Euro) |
| | | Induktionsphase 2 (31,4% der Patienten) | |
| | | Arzneimittelkosten: 29.988,00 Euro Erstattung als NUB in 7/12 Monaten | Arzneimittelkosten: 2.798.880,00 Euro (1.696.821,00 Euro) |
| | | Konsolidierungsphase 1 (32% der Patienten) | |
| | | Arzneimittelkosten: 29.988,00 Euro Erstattung als NUB in 7/12 Monaten 51% ambulant | Arzneimittelkosten: 3.835.144,72 Euro (2.324.449,00 Euro) |
| | | Konsolidierungsphase 2 (15% der Patienten) | |
| Arzneimittelkosten: 29.988,00 Euro Erstattung als NUB in 7/12 Monaten 61% ambulant | Arzneimittelkosten: 1.669.277,76 Euro (989.828,32 Euro) | | |
| a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-21, sowie 3.2.5, Tabelle 3-23 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden. Die Patienten-Inzidenz beträgt 509 (untere Grenze: 308) Patienten. | | | |

Die Kosten pro Patient werden inklusive Verwurf dargestellt, da die Halbwertszeit von Vyxeos ab korrekter Dosierung bis zur ersten Infusion nur 4 Stunden beträgt. Für den ersten Induktionszyklus werden pro Patient mit 1,89 m² KOF sechs Packungen Vyxeos 44mg/100mg/m² benötigt. Die Kosten pro Zyklus und Patient liegen somit für die erste Induktion bei 44.982,00 Euro (Tabelle 3-32). Da es sich um eine stationäre Behandlung im Rahmen des DRG-Systems handelt, werden entsprechend den getroffenen Annahmen nur die Arzneimittelkosten abgebildet, die sich aus einem NUB ab Februar 2019 aus dem Herstellerabgabepreis zuzüglich der Mehrwertsteuer ergeben. Somit resultieren im ersten Jahr

Kosten von 13.355.905,50 Euro bei einer Patientenzahl von 509. Wird die untere Grenze der Inzidenz von 308 Patienten zugrunde gelegt, so ergeben sich Jahrestherapiekosten von 8.081.766,00 Euro.

Im zweiten Induktionszyklus, der nur 2 Behandlungen vorsieht, werden im Durchschnitt vier Ampullen benötigt, so dass Kosten in Höhe von 29.988,00 Euro pro Zyklus und Patient anfallen. Eine zweite Induktion war in der klinischen Studie in 31,4 % der Fälle erforderlich. Daraus resultieren Jahrestherapiekosten für die GKV in Höhe von 2.798.880,00 bei 509 Patienten und von 1.696.821,00 Euro bei 308 Patienten.

Je Konsolidierungszyklus werden ebenfalls vier Ampullen pro Patient benötigt, da ebenfalls 2 Behandlungen mit jeweils 29 mg/65 mg/m² KOF vorgesehen sind. Eine erste Konsolidierung fiel in der Studie bei 32 % der Patienten an. Eine zweite Konsolidierung war in der klinischen Studie in 15 % der Fälle notwendig. Die Kosten pro Zyklus und Patient liegen für die Konsolidierung ebenfalls bei 29.988,00 Euro im Falle der stationären Behandlung und bei 29.345,84 Euro im Falle einer ambulanten Behandlung. Unter Berücksichtigung eines ambulanten Anteils von 51% in der ersten Konsolidierung ergeben sich Jahrestherapiekosten für die GKV in Höhe von 3.835.144,72 (509 Patienten) und 2.324.449,00 Euro (308 Patienten). Diese Kosten setzen sich zusammen aus 1.399.440,00 Euro (857.157,00 Euro) für die Patienten, die stationär behandelt werden, und 2.435.704,72 Euro (1.467.292,00 Euro), für die ambulant behandelten Patienten. Die ambulanten Kosten werden für 12 Monate berechnet, die stationären Kosten nur für 7/12 Monate.

Die Kosten pro Patient für die zweite Konsolidierung entsprechen den Kosten der ersten Konsolidierung. In der Summe ergeben sich Jahrestherapiekosten für die GKV in Höhe von 1.669.277,76 Euro (Inzidenz 509) und 989.828,32 (Inzidenz 308). Stationär fallen Arzneimittelkosten in Höhe von 524.790,00 Euro (314.874,00 untere Grenze) und ambulant Kosten in Höhe von 1.144.487,76 Euro (674.954,32 untere Grenze) an.

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.

CPX-351 wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit neu diagnostizierter, therapiebedingter akuter myeloischer Leukämie (t-AML) oder AML mit myelodysplastischen Veränderungen (AML-MRC)

CPX-351 wird angewendet bei Erwachsenen mit Hochrisiko-AML mit neu diagnostizierter AML, die die therapie-bedingte AML und AML mit myelodysplastischen Veränderungen umfasst.

Die Zahl der GKV-Patienten wurde in Abschnitt 3.2.5 auf 509 (untere Grenze 308) geschätzt.

Kontraindikationen

Vyxeos darf nicht angewendet werden bei Überempfindlichkeit gegenüber den Wirkstoffen oder einen der weiteren Bestandteile des Fertigarzneimittels. Ebenfalls darf es nicht bei Patienten mit der Wilson-Krankheit oder anderer kupferbedingter Störungen angewendet werden, da Kupfergluconat ein Bestandteil der Formulierung ist. Außerdem wird die Anwendung während der Schwangerschaft und Stillzeit nicht empfohlen. Zum Anteil an Patienten mit Überempfindlichkeit gegen die Inhaltsstoffe liegen keine Daten vor, jedoch wird dieser als gering eingeschätzt. Zum Anteil an schwangeren Patientinnen liegen keine Daten vor. Auf Grund der Altersverteilung der Patientenpopulation wird dieser Anteil als gering angesehen und wird zur Bestimmung der Versorgungsanteile nicht berücksichtigt.

Darüber hinaus sollte Vyxeos nicht zusammen mit anderen kardiotoxischen oder hepatotoxischen Arzneimitteln verabreicht werden.

Patientenpräferenz

Für neu diagnostizierte Hochrisiko-AML-Patienten gibt es kaum Behandlungsalternativen. Wird ein Patient vom behandelnden Arzt als geeignet für eine intensive Standardchemotherapie angesehen, ist davon auszugehen, dass in den meisten Fällen der ärztlichen Empfehlung gefolgt wird und die Therapie begonnen wird. Davon wird insbesondere vor dem Hintergrund ausgegangen, dass die Behandlung mit Vyxeos signifikante Vorteile bei der Mortalität und auch bei der Rate der Patienten mit Stammzelltransplantationen gegenüber der klassischen 7+3 Standardtherapie aufweist. Über den Anteil der Patienten, die einer Gabe von Vyxeos nicht zustimmen, lässt sich keine Aussage treffen. Für die weiteren Berechnungen wird dieser Aspekt nicht berücksichtigt.

Für die Ermittlung des Versorgungsanteils relevant ist ein seit dem Jahr 2017 zugelassenes konkurrierendes Therapieschema unter Verwendung des neuen Wirkstoffes Midostaurin (Rydapt) [13]. Dieser wird angewendet bei Erwachsenen mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML), die eine FLT3-Mutation aufweisen, in Kombination mit einer Standard-Chemotherapie mit Daunorubicin und Cytarabin zur Induktion und mit einer Hochdosis-Chemotherapie mit Cytarabin zur Konsolidierung und anschließend als Monotherapie zur Erhaltungstherapie bei Patienten in kompletter Remission. In der Zulassungsstudie 301 von CPX-351 lag der Anteil der Patienten mit sekundärer AML, die eine FLT3-Mutation aufweisen bei 14,4% [2]. Für diese Patienten ist derzeit unklar, ob eine Therapie mit Vyxeos oder die Standardtherapie 7+3 in Kombination mit Midostaurin die

bessere Alternative darstellt. Daten aus der Zulassungsstudie wurden im Juli 2018 von Lancet et al. veröffentlicht. Diese geben Hinweise darauf, dass CPX-351 bei Patienten mit FLT3-Mutationen zu einem verbesserten Überleben, als bei Patienten, die mit der 7+3 Chemotherapie behandelt wurden, führt [14]. Sollten die Patienten eine Behandlung mit Midostaurin bevorzugen, reduziert sich die Anzahl der Patienten von 509 auf 436 (untere Grenze 264).

Versorgungskontext

Insgesamt wird erwartet, dass die Zahl der GKV-Patienten mit Hochrisiko AML, die 2018 für eine Therapie mit CPX-351 in Frage kommen, bei 509 (untere Grenze 308) Patienten liegt (Tabelle 3-21). Für die Monate September bis Dezember 2018 ist mit einem Drittel der Patienten zu rechnen.

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.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

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.

Informationen, die für den Abschnitt 3.3 herangezogen wurden, stammen aus Fachinformationen zu Arzneimitteln, aus öffentlichen Berichten und Datenbanken. Suche und Auswahl der verwendeten Quellen erfolgte gezielt und nicht systematisch.

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. Jazz Pharmaceuticals, Fachinformation - Vyxeos 44 mg/100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. . URL:

file:///C:/Users/CarolineSteinmetz/Desktop/Vyxeos-combined-de-Clean%20(002).pdf, [Aufgerufen am: 13.08.2018]. 2018

2. Jazz Pharmaceuticals, Clinical Study Report: Study CLTR0310-301. Phase III, Multicenter, Randomized, Trial of CPX-351 (Cytarabine: Daunorubicin) Liposome Injection versus Cytarabine and Daunorubicin in Patients 60 -75 years of Age with Untreated High Risk (Secondary) AML. URL:

file:///C:/Users/CarolineSteinmetz/HS%20Value%20&%20Dossier%20GmbH/HSVD%20-%20Dokumente/Jazz%20Pharmaceuticals/Deliverables/Dossier/Modul%205/Dateien_Modul3/AWG_A/Volltexte_3.2/64_Jazz_2017.pdf, [Aufgerufen am: 13.08.2018]. 2017

3. Du Bois, D., Du Bois, E. F. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916. Nutrition 1989; 5(5): 303-11; discussion 312-3.

4. Bundesministeriums der Justiz und für Verbraucherschutz Arzneimittelpreisverordnung. URL:

file:///C:/Users/CarolineSteinmetz/HS%20Value%20&%20Dossier%20GmbH/HSVD%20-%20Dokumente/Jazz%20Pharmaceuticals/Deliverables/Dossier/Modul%205/Dateien_Modul3/AWG_A/Volltexte_3.3/AMPreisV_2017.pdf, [Aufgerufen am: 13.08.2018]. 2017

5. , Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) URL: https://www.gesetze-im-internet.de/sgb_5/SGB_5.pdf, [Aufgerufen am: 13.08.2018]. 2017

6. InEK, Informationen nach § 6 Abs. 2 KHEntgG für 2018: Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden. URL:

file:///C:/Users/CarolineSteinmetz/HS%20Value%20&%20Dossier%20GmbH/HSVD%20-%20Dokumente/Jazz%20Pharmaceuticals/Deliverables/Dossier/Modul%205/Dateien_Modul3/AWG_A/Volltexte_3.3/6_NUB_2018.pdf, [Aufgerufen am: 13.08.2018]. 2018

7. , Fallpauschalen-Katalog. URL:

file:///C:/Users/CarolineSteinmetz/AppData/Local/Packages/Microsoft.MicrosoftEdge_8weky

b3d8bbwe/TempState/Downloads/Fallpauschalen_Katalog_2018_171124%20(1).pdf, [Aufgerufen am: 13.08.2018]. 2018

8. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus GmbH (InEK), G-DRG-Version 2018 Definitionshandbuch. URL: file:///C:/Users/CarolineSteinmetz/AppData/Local/Packages/Microsoft.MicrosoftEdge_8wekyb3d8bbwe/TempState/Downloads/DefHandbuch_GDRG_20180112_Band4%20(1).pdf, [Aufgerufen am: 13.08.2018]. 2017

9. GKV-Spitzenverband, Vereinbarung gemäß § 10 Abs. 9 KHEntgG für den Vereinbarungszeitraum 2018 URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/krankenhaeuser/budgetverhandlungen/bundesbasisfallwert/KH_BBFW_2018.pdf, [Aufgerufen am: 13.08.2018]. 2018

10. Brandts, C., Kim, A., Serve, H. Die Akute Myeloische Leukämie (AML) des Erwachsenen. Kompetenznetzwerk Leukämien 2017.

11. ASCO 2017 Outpatient Consolidation abstract, Kolitz, J. E., Strickland, S. A., Cortes, J. E., Hogge, D., Lancet, J.E. et al. . Efficacy by consolidation administration site: Subgroup analysis of a phase III study of CPX-351 versus 7+3 in older adults with newly diagnosed, high-risk acute myeloid leukemia (AML). [Aufgerufen 2017

12. Jazz Pharmaceuticals Germany GmbH, Berechnung der GKV Kosten[Aufgerufen 2018

13. Novatis, Fachinformation Rydapt. URL: file:///C:/Users/CarolineSteinmetz/HS%20Value%20&%20Dossier%20GmbH/HSVD%20-%20Dokumente/Jazz%20Pharmaceuticals/Deliverables/Dossier/Modul%205/Dateien_Modul2/Volltexte/43_Novatis_2017.pdf, [Aufgerufen am: 13.08.2018]. 2017

14. Lancet, J. E., Uy, G. L., Cortes, J. E., Newell, L. F., Lin, T. L. et al. CPX-351 (cytarabine and daunorubicin) Liposome for Injection Versus Conventional Cytarabine Plus Daunorubicin in Older Patients With Newly Diagnosed Secondary Acute Myeloid Leukemia. J Clin Oncol 2018: JCO2017776112.

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.

Alle im folgenden Abschnitt genannten Informationen sind, wenn nicht anders angegeben, der Fachinformation für CPX-351 entnommen [1].

Anforderungen an die Qualifikation der Ärzte und des Weiteren medizinischen Personals

siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation: Die Behandlung mit Vyxeos sollte unter Aufsicht eines in der Anwendung von chemotherapeutischen Arzneimitteln erfahrenen Arztes eingeleitet und überwacht werden.

Vyxeos hat eine andere Dosierung als Daunorubicin-Injektionen und Cytarabin-Injektionen und darf nicht gegen andere Daunorubicin- und/oder Cytarabin-haltige Produkte ausgetauscht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Dosierung

siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation: Vyxeos wird anhand der Körperoberfläche (KOF) des Patienten nach folgendem Schema dosiert:

Tabelle 3-33: Dosierungsschema

| Therapie | Dosierungsschema |
|-------------------------|---|
| Erste Induktion | Daunorubicin 44 mg/m ² und Cytarabin 100 mg/m ² an den Tagen 1, 3 und 5 |
| Zweite Induktion | Daunorubicin 44 mg/m ² und Cytarabin 100 mg/m ² an den Tagen 1 und 3 |
| Konsolidierung | Daunorubicin 29 mg/m ² und Cytarabin 65 mg/m ² an den Tagen 1 und 3 |

Empfohlenes Dosierungsschema für die Induktion der Remission

Das empfohlene Dosierungsschema für Vyxeos 44 mg/100 mg/m², intravenös über 90 Minuten angewendet, ist:

- an den Tagen 1, 3 und 5 als erster Zyklus der Induktionstherapie.
- an den Tagen 1 und 3 als nachfolgender Zyklus der Induktionstherapie, falls erforderlich.

Ein nachfolgender Induktionszyklus kann bei denjenigen Patienten angewendet werden, die keine Krankheitsprogression und keine inakzeptable Toxizität zeigen. Zum Erreichen eines normal erscheinenden Knochenmarks kann mehr als ein Induktionszyklus erforderlich sein. Die Beurteilung des Knochenmarks nach der Erholung vom vorigen Zyklus der Induktionstherapie entscheidet darüber, ob ein weiterer Induktionszyklus erforderlich ist. Die Behandlung sollte so lange fortgesetzt werden, wie der Patient davon profitiert oder bis die Erkrankung fortschreitet bis zu einem Maximum von 2 Induktionszyklen.

Empfohlenes Dosierungsschema für die Konsolidierung

Der erste Konsolidierungszyklus sollte 5 bis 8 Wochen nach Beginn der letzten Induktion angewendet werden.

Das empfohlene Dosierungsschema für Vyxeos 29 mg/65 mg/m², intravenös über 90 Minuten angewendet, ist:

- an den Tagen 1 und 3 als nachfolgender Zyklus der Konsolidierungstherapie, falls erforderlich.

Eine Konsolidierungstherapie wird für Patienten empfohlen, die eine Remission erreicht haben und die eine absolute Neutrophilenzahl (ANC) von > 500/μl und eine Thrombozytenzahl von > 50.000/μl ohne inakzeptable Toxizität erreicht haben. Bei Patienten, die innerhalb von 5 bis 8 Wochen nach Beginn der ersten Konsolidierung keine Krankheitsprogression und keine inakzeptable Toxizität zeigen, kann anschließend eine weitere Konsolidierung durchgeführt werden. Die Behandlung sollte so lange fortgesetzt werden, wie der Patient davon profitiert oder bis die Erkrankung fortschreitet bis zu einem Maximum von 2 Konsolidierungszyklen.

Empfohlene Dosisanpassungen während der Behandlung

Die Patienten sollten auf hämatologische Reaktionen und Toxizitäten überwacht werden.

Falls nötig, sollte die Anwendung verzögert oder dauerhaft abgesetzt werden, wie unten beschrieben.

Die Patienten können gegen Übelkeit und Erbrechen vorbehandelt werden. Vor der Einleitung von Vyxeos sollte eine anti-hyperurikämische Therapie (z. B. Allopurinol) in Betracht gezogen werden.

Überempfindlichkeit

Bei leichten Überempfindlichkeitssymptomen (z. B. leichtes Hitzegefühl, Hautausschlag, Juckreiz) sollte die Behandlung abgebrochen und der Patient überwacht werden, einschließlich der Überwachung der Vitalfunktionen. Sobald die Symptome abgeklungen sind, sollte die Behandlung langsam wieder aufgenommen werden. Dabei sollte die Infusionsrate halbiert und Diphenhydramin (20-25 mg) sowie Dexamethason (10 mg) sollten intravenös gegeben werden.

Bei mäßigen Überempfindlichkeitssymptomen (z. B. mäßiger Hautausschlag, Hitzegefühl, leichte Atemnot, Brustkorbeschwerden) sollte die Behandlung abgebrochen werden. Diphenhydramin (20-25 mg oder Äquivalent) und Dexamethason (10 mg) sollten intravenös gegeben werden. Die Infusion sollte nicht wieder aufgenommen werden. Wenn der Patient erneut behandelt wird, sollte Vyxeos in der gleichen Dosis und Infusionsrate mit Prämedikation gegeben werden.

Bei schweren/lebensbedrohlichen Überempfindlichkeitssymptomen (z. B. eine den Einsatz von Vasopressoren erfordernde Hypotonie, Angioödem, Bronchodilatationstherapie erfordernde Atemnot, generalisierte Urtikaria) muss die Behandlung abgebrochen werden. Diphenhydramin (20-25 mg) und Dexamethason (10 mg) sollten intravenös gegeben werden, und falls angezeigt, sollten zusätzlich Epinephrin (Adrenalin) oder Bronchodilatoren gegeben werden. Die Infusion nicht wieder aufnehmen und keine erneute Behandlung beginnen. Die Behandlung mit Vyxeos ist dauerhaft abzubrechen. Die Patienten müssen bis zum Abklingen der Symptome überwacht werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

Versäumte Dosis

Wenn eine geplante Dosis von Vyxeos versäumt wird, sollte die Dosis so schnell wie möglich gegeben und der Dosierungsplan unter Beibehaltung des Behandlungsintervalls entsprechend angepasst werden.

Kardiotoxizität

Vor Beginn der Behandlung wird eine Beurteilung der Herzfunktion empfohlen, insbesondere bei Patienten mit hohem Risiko für kardiale Toxizität. Bei Patienten, die Anzeichen oder Symptome einer Kardiomyopathie entwickeln, sollte die Behandlung mit Vyxeos abgesetzt werden, es sei denn, der Nutzen überwiegt die Risiken (siehe Abschnitt 4.4).

Besondere Patientengruppen

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit leicht (Kreatinin-Clearance [CrCL] 60 ml/min bis 89 ml/min nach der CockcroftGault-Gleichung [C-G]) oder mäßig (CrCL 30 ml/min bis 59 ml/min) eingeschränkter Nierenfunktion ist eine Dosisanpassung nicht erforderlich. Es gibt keine Erfahrungen mit der Anwendung von Vyxeos bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (CrCL 15 ml/min bis 29 ml/min) oder terminaler Nierenerkrankung. Vyxeos sollte bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung nur dann angewendet werden, wenn der Nutzen die Risiken überwiegt (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit einem Bilirubinspiegel kleiner oder gleich 50 µmol/l ist keine Dosisanpassung erforderlich. Es gibt keine Erfahrung mit der Anwendung von Vyxeos bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen, die zu einem Bilirubinspiegel von mehr als 50 µmol/l führen. Vyxeos sollte bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung nur dann angewendet werden, wenn der Nutzen die Risiken überwiegt (siehe Abschnitt 4.4).

Ältere Patienten

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

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Vyxeos bei Kindern im Alter von 0-18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Vyxeos ist ausschließlich zur intravenösen Anwendung bestimmt. Es darf nicht intramuskulär, intrathekal oder subkutan angewendet werden.

Vyxeos wird als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 90 Minuten angewendet. Um das Risiko einer Gewebsnekrose zu vermeiden, sollte darauf geachtet werden, dass keine Paravasate entstehen.

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

Gegenanzeigen

Schwere Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile in der Vorgeschichte.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Andere Daunorubicin- und/oder Cytarabin-haltige Produkte

Vyxeos darf nicht mit anderen Daunorubicin und/oder Cytarabin-haltigen Arzneimitteln ausgetauscht oder abgewechselt werden. Aufgrund erheblicher Unterschiede in den pharmakokinetischen Parametern unterscheiden sich die Empfehlungen für die Dosis und das Dosierungsschema von Vyxeos von denen für Daunorubicinhydrochlorid-Injektionen, Cytarabin-Injektionen, Daunorubicincitrat-Liposomen-Injektionen und Cytarabin-Liposomen-Injektionen. Der Arzneimittelname und die Dosis müssen vor der Anwendung überprüft werden, um Dosierungsfehler zu vermeiden.

Schwere Myelosuppression

Schwere Myelosuppression (einschließlich tödlicher Infektionen und hämorrhagischer Ereignisse) wurde bei Patienten nach der Anwendung einer therapeutischen Dosis von Vyxeos berichtet. Schwere oder tödliche hämorrhagische Ereignisse, einschließlich tödlicher Blutungen des Zentralnervensystems (ZNS), die mit einer schweren Thrombozytopenie einhergehen, sind bei Patienten aufgetreten, die mit Vyxeos behandelt wurden. Vor Therapiebeginn sollten die Blutwerte beurteilt werden. Während der Behandlung mit Vyxeos sollten die Patienten sorgfältig auf mögliche klinische Komplikationen durch Myelosuppression überwacht werden. Aufgrund der langen Plasmahalbwertszeit von Vyxeos kann die Zeit bis zur Erholung der ANC und der Thrombozyten verlängert sein und eine zusätzliche Überwachung erfordern.

Solange eine starke Neutropenie besteht, können prophylaktisch Antiinfektiva (einschließlich antibakterieller Mittel, Virostatika und Antimykotika) gegeben werden, bis sich der ANC-Wert auf 500/ μ l oder höher erholt hat. Beim Auftreten von myelosuppressiven Komplikationen sollten geeignete unterstützende Maßnahmen eingesetzt werden, z. B. Antiinfektiva, koloniestimulierende Faktoren oder Transfusionen. Die Blutwerte sollten bis zur Erholung regelmäßig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.8).

Kardiotoxizität

Kardiotoxizität ist ein bekanntes Risiko einer Anthracyclinbehandlung. Eine vorherige Therapie mit Anthracyclinen (dies schließt auch die Patienten ein, die zuvor die empfohlenen maximalen kumulierten Dosen von Doxorubicin oder Daunorubicinhydrochlorid erhalten haben), eine vorbestehende Herzerkrankung (einschließlich einer beeinträchtigten Herzfunktion), eine frühere Strahlentherapie des Mediastinums oder die gleichzeitige Anwendung von kardiotoxischen Produkten kann das Risiko einer durch Daunorubicin induzierten Herztoxizität erhöhen.

Nicht-liposomales Daunorubicin in kumulierten Gesamtdosen von $> 550 \text{ mg/m}^2$ wurden mit einer erhöhten Inzidenz von behandlungsbedingter kongestiver Herzinsuffizienz in Verbindung gebracht. Bei Patienten, die eine Strahlentherapie des Mediastinums erhalten haben, scheint dieser Grenzwert niedriger (400 mg/m^2) zu sein. Der Zusammenhang zwischen der kumulierten

Vyxeos-Dosis und dem Risiko einer kardialen Toxizität wurde nicht bestimmt. Die kumulierte Gesamtexposition gegenüber Daunorubicin ist in der Tabelle unten beschrieben.

Tabelle 3-34: Kumulative Exposition von Daunorubicin pro Zyklus mit Vyxeos

| Therapie | Daunorubicin pro Dosis | Anzahl Dosen pro Zyklus | Daunorubicin pro Zyklus |
|--------------------------------|------------------------|-------------------------|-------------------------|
| Erste Induktion | 44 mg/m ² | 3 | 132 mg/m ² |
| Zweite Induktion | 44 mg/m ² | 2 | 88 mg/m ² |
| Einzelne Konsolidierung | 29 mg/m ² | 2 | 58 mg/m ² |

Es wird empfohlen, vor Therapiebeginn die Herzfunktion mittels Elektrokardiogramm (EKG) und einer quantitativen Radionuklidventrikulographie/Herzbinnenraumszintigraphie (MUGA) oder einer Echokardiographie (ECHO) zu beurteilen, insbesondere bei Patienten mit Risikofaktoren für eine erhöhte kardiale Toxizität. Die Herzfunktion sollte engmaschig überwacht werden.

Bei Patienten mit eingeschränkter Herzfunktion sollte die Behandlung mit Vyxeos abgebrochen werden, es sei denn, der Vorteil einer eingeleiteten oder fortgesetzten Behandlung überwiegt das Risiko (siehe Abschnitte 4.5 und 4.8).

Schwangerschaftswarnung/gebärfähige

Frauen Die Patientinnen sollten angehalten werden, während der Behandlung mit Vyxeos eine Schwangerschaft zu vermeiden. Männliche Patienten und gebärfähige Frauen müssen während der Behandlung und nach der letzten Dosis von Vyxeos noch 6 Monate lang eine wirksame Verhütungsmethode anwenden (siehe Abschnitt 4.6).

Überempfindlichkeitsreaktionen

Mit Daunorubicin und Cytarabin sind schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich anaphylaktischer Reaktionen berichtet worden.

Bei mäßigen Überempfindlichkeitssymptomen (z. B. mäßiger Ausschlag, Hitzegefühl, leichte Atemnot, Brustkorbbeschwerden) sollte die Behandlung abgebrochen werden. Diphenhydramin (20-25 mg oder Äquivalent) und Dexamethason (10 mg) sollten intravenös gegeben werden. Die Infusion sollte nicht wieder aufgenommen werden. Wenn der Patient erneut behandelt wird, sollte Vyxeos mit der gleichen Dosis und Infusionsrate und mit Prämedikation gegeben werden.

Bei schweren/lebensbedrohlichen Überempfindlichkeitssymptomen (z. B. eine den Einsatz von Vasopressoren erfordernde Hypotonie, Angioödem, eine Bronchodilatationstherapie erfordernde Atemnot, generalisierte Urtikaria) muss die Behandlung abgebrochen werden. Diphenhydramin (20-25 mg) und Dexamethason (10 mg) sollten intravenös gegeben werden,

und falls angezeigt, sollten zusätzlich Epinephrin (Adrenalin) oder Bronchodilatoren gegeben werden. Die Infusion nicht wieder aufnehmen und keine erneute Behandlung beginnen. Die Behandlung mit Vyxeos ist dauerhaft abzubrechen. Die Patienten müssen bis zum Abklingen der Symptome überwacht werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8).

Gewebsnekrose

Daunorubicin wurde mit lokaler Gewebsnekrose an Paravasationsstellen des Arzneimittels in Verbindung gebracht. In klinischen Studien mit Vyxeos trat 1 Paravasationsereignis auf, es wurde jedoch keine Nekrose beobachtet. Es sollte darauf geachtet werden, dass bei der Gabe von Vyxeos keine Paravasation entsteht. Vyxeos darf nur intravenös angewendet werden. Es darf nicht intramuskulär, intrathekal oder subkutan angewendet werden (siehe Abschnitt 4.2).

Beurteilung der Leber- und Nierenfunktion

Eine eingeschränkte Leber- oder Nierenfunktion kann das mit Daunorubicin und Cytarabin assoziierte Toxizitätsrisiko erhöhen. Es wird empfohlen, die Leber- und Nierenfunktion vor der Gabe von Vyxeos und regelmäßig während der Behandlung mittels konventioneller klinischer Labortests zu beurteilen. Es gibt keine Erfahrungen mit der Anwendung von Vyxeos bei Patienten mit prätherapeutischen Serum-Bilirubinwerten $> 50 \mu\text{mol/l}$, mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance $< 30 \text{ ml/min}$) oder mit terminaler Nierenerkrankung. Vyxeos sollte bei Patienten mit stark eingeschränkter Leber- und/oder Nierenfunktion nur dann angewendet werden, wenn der Nutzen die Risiken überwiegt (siehe Abschnitt 4.2).

Labortests

Vyxeos kann eine Hyperurikämie infolge einer schnellen Lyse der leukämischen Zellen hervorrufen. Der Harnsäurespiegel im Blut sollte überwacht und im Falle einer Hyperurikämie eine geeignete Therapie eingeleitet werden.

Wilson-Krankheit oder andere kupferbedingte Erkrankungen in der Vorgeschichte

Jede Durchstechflasche enthält 100 mg Kupfergluconat, was 14 mg elementarem Kupfer entspricht. Bei Patienten mit Wilson-Krankheit oder einer anderen kupferbedingten Erkrankung in der Vorgeschichte sollte Vyxeos nur angewendet werden, wenn der Nutzen die Risiken überwiegt (siehe Abschnitt 6.1). Bei Patienten mit Anzeichen oder Symptomen einer akuten Kupfertoxizität ist Vyxeos abzusetzen.

Immunsuppressorische Wirkungen/Erhöhte Infektionsanfälligkeit

Die Anwendung von Lebendimpfstoffen oder attenuierten Lebendimpfstoffen bei Patienten, die durch Chemotherapeutika immungeschwächt sind, kann zu schwerwiegenden oder tödlichen Infektionen führen. Bei Patienten, die Vyxeos erhalten, muss eine Impfung mit Lebendimpfstoffen vermieden werden. Totimpfstoffe oder inaktivierte Impfstoffe dürfen angewendet werden; allerdings ist ein vermindertes Ansprechen auf diese Impfstoffe möglich.

Gastrointestinale Mukositis und Diarrhö

Es ist zu berücksichtigen, dass die Aufnahme von oraler Begleitmedikation durch die häufig in Verbindung mit einer intensiven Chemotherapie auftretende gastrointestinale Mukositis und/oder Diarrhö erheblich beeinflusst werden kann.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Mit Vyxeos wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt. Die Abgabe von Daunorubicin und Cytarabin in der liposomalen Formulierung von Vyxeos sollte die Möglichkeit von Wechselwirkungen verringern, da die systemischen freien Wirkstoffkonzentrationen von Daunorubicin und Cytarabin viel niedriger sind als bei Anwendung der nicht-liposomalen Formulierung.

Kardiotoxische Wirkstoffe

Die gleichzeitige Anwendung von kardiotoxischen Wirkstoffen kann das Risiko einer Kardiotoxizität erhöhen. Die Anwendung von Vyxeos bei Patienten, die zuvor Doxorubicin erhalten haben, erhöht das Risiko einer Kardiotoxizität (siehe Abschnitt 4.4). Vyxeos darf nicht in Kombination mit anderen kardiotoxischen Wirkstoffen angewendet werden, sofern die Herzfunktion des Patienten nicht engmaschig überwacht wird.

Hepatotoxische Wirkstoffe

Hepatotoxische Arzneimittel können die Leberfunktion beeinträchtigen und die Toxizität erhöhen. Da Daunorubicin von der Leber metabolisiert wird, können durch Begleittherapien hervorgerufene Veränderungen der Leberfunktion den Metabolismus, die Pharmakokinetik, die therapeutische Wirksamkeit und/oder die Toxizität von Vyxeos beeinflussen (siehe Abschnitt 5.2). Wenn Vyxeos zusammen mit hepatotoxischen Mitteln verabreicht wird, sollte die Leberfunktion häufiger überwacht werden.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Gebärfähige Frauen/Empfängnisverhütung bei Männern und Frauen

Gebärfähige Frauen sollten während der Therapie mit Vyxeos nicht schwanger werden. Gebärfähige Frauen müssen eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden, wenn sie oder ihr männlicher Partner eine Behandlung erhalten. Gebärfähige Frauen sollten erst dann behandelt werden, wenn eine Schwangerschaft ausgeschlossen ist.

Gebärfähige Frauen sollten vor Beginn der Therapie mit Vyxeos einen Schwangerschaftstest durchführen. Männer mit gebärfähigen Sexualpartnerinnen und gebärfähige Frauen sollten während der Behandlung und nach der letzten Dosis von Vyxeos noch 6 Monate lang eine wirksame Verhütung anwenden.

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Vyxeos bei Schwangeren vor. Aufgrund der Ergebnisse aus tierexperimentellen Studien und des Wirkmechanismus sollte Vyxeos nicht während der Schwangerschaft angewendet werden, es sei denn, der klinische Zustand der Frau erfordert eine Behandlung und rechtfertigt das potenzielle Risiko für den Fetus (siehe Abschnitt 5.3).

Wenn das Arzneimittel während der Schwangerschaft angewendet wird oder wenn die Patientin während der Behandlung mit Vyxeos schwanger wird, muss sie über die potenziellen Risiken für den Fetus informiert werden. In jedem Fall werden eine kardiologische Untersuchung und ein Blutbild bei Feten und Neugeborenen empfohlen, deren Mütter während der Schwangerschaft behandelt wurden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Vyxeos in die Muttermilch übergeht. Wegen des Potenzials für schwerwiegende Nebenwirkungen bei gestillten Kindern durch Vyxeos sollte Müttern geraten werden, während der Vyxeos-Therapie nicht zu stillen.

Fertilität

Präklinische Befunde deuten darauf hin, dass die männliche Fertilität durch eine Behandlung mit Vyxeos beeinträchtigt werden kann (siehe Abschnitt 5.3).

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Vyxeos hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Im Zusammenhang mit der Anwendung von Vyxeos wurde über Ermüdung und Schwindelgefühl berichtet. Daher ist beim Führen von Fahrzeugen und beim Bedienen von Maschinen Vorsicht geboten.

Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils Die am häufigsten auftretenden Nebenwirkungen (UAWs) waren Überempfindlichkeit einschließlich Ausschlag (66,9 %), febrile Neutropenie (63,5 %), Ödem (52,3 %), Diarrhö/Kolitis (49,9 %), Mukositis (49,9 %), Ermüdung (46,4 %), Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems (44,5 %), Abdominalschmerz (36,3 %), verminderter Appetit (33,9 %), Husten (33,9 %), Kopfschmerz (32,3 %), Schüttelfrost (31,2 %), Arrhythmie (30,4 %), Fieber (29,6 %), Schlafstörungen (25,1 %) und Hypotonie (23,7 %).

Die schwerwiegendsten und am häufigsten auftretenden UAWs waren Infektion (58,7 %), Kardiotoxizität (18,7 %) und Blutung (13,1 %).

Überdosierung

Es gibt keine spezifischen Erfahrungen im Umgang mit Überdosierungen bei Patienten. Im Falle einer Überdosierung wird eine Verschlimmerung der Nebenwirkungen von Vyxeos erwartet, und bis zur Genesung des Patienten ist eine unterstützende Behandlung (einschließlich Antiinfektiva, Blut- und Blutplättchentransfusionen, koloniestimulierender Faktoren und gegebenenfalls Intensivpflege) angezeigt. Der Patient ist im Therapieverlauf sorgfältig auf Anzeichen von Kardiotoxizität zu überwachen und je nach klinischer Indikation entsprechend unterstützend zu behandeln.

Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflaschen 2 Jahre.

Stabilität der rekonstituierten Suspension in der Durchstechflasche

Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Lösung ist für einen Zeitraum von 4 Stunden nachgewiesen, wenn sie aufrecht stehend bei 2°C bis 8°C aufbewahrt wird. Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Produkt sofort verwendet werden, es sei denn, dass aufgrund des beim Öffnen/bei der Rekonstitution/Verdünnung angewendeten Verfahrens das Risiko einer mikrobiellen Kontaminierung ausgeschlossen werden kann. Wenn die Zubereitung nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich.

Stabilität der verdünnten Infusionslösung

Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Lösung wurde für einen Zeitraum von 4 Stunden bei 2°C bis 8°C nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Produkt sofort verwendet werden, es sei denn, dass aufgrund des beim Öffnen/bei der Rekonstitution/Verdünnung angewendeten Verfahrens das Risiko einer mikrobiellen Kontaminierung ausgeschlossen werden kann. Wenn die Zubereitung nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2°C-8°C).

Die Durchstechflasche in der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen. Aufrecht stehend lagern.

Weitere detaillierte Informationen sind der vollständigen, aktuellen und verbindlichen Fachinformation zu entnehmen. Die Fachinformation ist bei einer Behandlung mit Vyxeos unbedingt zu beachten. Die Fachinformation ist Modul 5 beigelegt.

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

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.

- Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt den ersten regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsbericht für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 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.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

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.

Die im folgenden Abschnitt genannten Informationen sind der Fachinformation entnommen.

Risikomanagement-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 Europäische Arzneimittel-Agentur;

• 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.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

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.

Es wurden keine wichtigen Sicherheitsbedenken festgestellt. Da diese Wirkstoffkombination (Cytarabin und Daunorubicin) seit mehreren Jahrzehnten im Einsatz ist, sind die Risiken bekannt und auch im PI klar dargestellt. Ein kritischer Unterschied zwischen Vyxeos und der Therapie mit konventioneller Daunorubicin/Cytarabin-Kombination ist in dieser Hinsicht nicht zu erwarten.

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

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.

Keine weiteren Anforderungen.

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

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 Informationen zur Anwendung von Vyxeos wurden der Fachinformation zu Vyxeos entnommen.

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. Jazz Pharmaceuticals, Fachinformation - Vyxeos 44 mg/100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. URL:
file:///C:/Users/CarolineSteinmetz/Desktop/Vyxeos-combined-de-Clean%20(002).pdf,
[Aufgerufen 13.08.2018]