

IQWiG-Berichte – Nr. 680

Gemtuzumab Ozogamicin (akute myeloische Leukämie) –

**Bewertung gemäß
§ 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V**

Dossierbewertung

Auftrag: G18-09
Version: 1.0
Stand: 27.11.2018

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Gemtuzumab Ozogamicin (akute myeloische Leukämie) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1
Satz 11 SGB V

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

30.08.2018

Interne Auftragsnummer:

G18-09

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung:

- Ingo Schmidt-Wolf, Universitätsklinikum Bonn

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG:

- Vjollcë Olluri
- Judith Gibbert
- Sarah Mostardt

Schlagwörter: Gemtuzumab Ozogamicin, Leukämie – myeloische – akute, Medizinische Versorgungskosten, Epidemiologie

Keywords: Gemtuzumab Ozogamicin, Leukemia – Myeloid – Acute, Health Care Costs, Epidemiology

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abkürzungsverzeichnis	v
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung bei Orphan Drugs	2
2 Nutzenbewertung	3
3 Kosten der Therapie	4
3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	4
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	4
3.1.2 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	4
3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)	6
3.2.1 Behandlungsdauer	6
3.2.2 Verbrauch	7
3.2.3 Kosten.....	7
3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	7
3.2.5 Jahrestherapiekosten.....	8
3.2.6 Versorgungsanteile	8
3.3 Konsequenzen für die Bewertung	8
4 Zusammenfassung der Dossierbewertung	10
4.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet	10
4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	10
4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	10
4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	11
4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	11
5 Literatur	12
Anhang A – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige)	15

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.....	10
Tabelle 2: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel pro Patientin beziehungsweise Patient	11

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AML	akute myeloische Leukämie
APL	akute Promyelozytenleukämie
CD	Cluster of Differentiation (charakteristischer Marker)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10 (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
pU	pharmazeutischer Unternehmer
SGB	Sozialgesetzbuch
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten

1 Hintergrund

Gemtuzumab Ozogamicin (Mylotarg) ist ein Arzneimittel zur Behandlung von Patientinnen und Patienten ab 15 Jahren mit nicht vorbehandelter, neu diagnostizierter CD33-positiver akuter myeloischer Leukämie (AML), ausgenommen akuter Promyelozytenleukämie (APL). Gemtuzumab Ozogamicin (Mylotarg) ist ein sogenanntes Orphan Drug, also ein Arzneimittel, das zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen¹ ist. Für diese Präparate gilt nach § 35a Abs. 1 Satz 11 Sozialgesetzbuch (SGB) V der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt.

Solange der Umsatz des jeweiligen Arzneimittels innerhalb der Versicherten der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) binnen 12 Kalendermonaten maximal 50 Millionen € beträgt, brauchen für Orphan Drugs keine Nachweise über den medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt zu werden.

Daher beauftragte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V, das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers (pU) allein im Hinblick auf die Angaben

- zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation und
- zu den Kosten der Therapie für die GKV

zu bewerten.

1.1 Verlauf des Projekts

Die Verantwortung für die vorliegende Dossierbewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG.

Die vorliegende Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung umfasst die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte der Berater im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen eingebunden werden. Alle Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers (pU).

¹ Nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16.12.1999 über Arzneimittel für seltene Leiden.

Die Angaben im Dossier des pU wurden unter Berücksichtigung der Anforderungen bewertet, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [1]).

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung bei Orphan Drugs

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung von Orphan Drugs. Sie wird an den G-BA übermittelt und gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) und der Bewertung des Ausmaßes des gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens durch den G-BA auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren durch. Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden ggf. die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

2 Nutzenbewertung

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drugs durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird durch den G-BA bewertet.

3 Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der pU stellt die Erkrankung der AML nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert er korrekt gemäß der Fachinformation. Demnach wird Gemtuzumab Ozogamicin angewendet für die Kombinationstherapie mit Daunorubicin und Cytarabin zur Behandlung von Patientinnen und Patienten ab 15 Jahren mit nicht vorbehandelter, neu diagnostizierter CD33-positiver AML, ausgenommen APL [2].

Der pU operationalisiert die Patientengruppe mit neu diagnostizierter AML als Patientinnen und Patienten mit einer primären (de novo) AML, bei denen die Erkrankung nicht als Folge einer vorausgegangenen Krankheitsgeschichte resultiert. Dies stimmt mit den Angaben der Zulassung überein [3].

3.1.2 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation leitet der pU in 4 Berechnungsschritten her:

1) Patientinnen und Patienten ab 15 Jahren mit AML

Aufgrund der hohen Sterblichkeit der AML-Erkrankung und des Kriteriums „nicht vorbehandelt“, geht der pU davon aus, dass die Prävalenz weitgehend der Inzidenz entspricht. Auf Grundlage der Daten des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) weist der pU zunächst 2684 neu erkrankte Patientinnen und Patienten mit AML gemäß der ICD-10-codierten Diagnose C92.0 ab 15 Jahren für das Jahr 2014 aus [4].

2) Patientinnen und Patienten ab 15 Jahren mit nicht vorbehandelter, neu diagnostizierter AML

Für die Bestimmung des Anteils der Patientengruppe mit nicht vorbehandelter, neu diagnostizierter AML ermittelt der pU die Patientenpopulation mit primärer (de novo) AML. Zunächst leitet der pU den Anteil der Patientengruppe mit einer sekundären AML ab und zieht 7 Literaturquellen heran. [5]. Hierauf gestützt beziffert er eine Spanne der Anteile der Patientengruppe mit einer sekundären Form unter allen Fällen mit AML, die von 7 % bis 28 % reicht [6-12].

Die Untergrenze von 7 % entnimmt der pU der Publikation von Hann et al. (1997) [7]. In dieser Publikation sind die Ergebnisse der Studie Medical Research Council's 10th AML dargestellt. Hierbei wurden 1857 Patientinnen und Patienten mit AML aus der Altersgruppe 0 bis 55 Jahren

ausgewertet, die in dem Zeitraum 1988 bis 1995 an der Studie teilgenommen haben und in 163 Zentren des Vereinigten Königreichs, der Republik Irlands und Neuseelands durchgeführt wurde. Dabei wiesen 93 % der Patientinnen und Patienten eine neu diagnostizierte (primäre) AML und 7 % eine sekundäre AML auf.

Die Obergrenze von 28 % entnimmt der pU der Publikation von Juliusson et al. (2009) [9]. In dieser Publikation werden die Angaben aus dem schwedischen Krebsregister für akute Leukämie analysiert. Das Register enthält 2866 AML-Fälle mit erwachsenen Patientinnen und Patienten, die im Zeitraum 1997 bis 2005 diagnostiziert wurden. Dabei weisen 28 % eine sekundäre AML auf. Hierbei beziehen sich 24 % auf eine sekundäre AML basierend auf einer vorherigen hämatologischen Erkrankung und 4 % auf eine therapiebezogene AML.

Demnach berechnet der pU eine Spanne von 1932 bis 2496 Patientinnen und Patienten ab 15 Jahren mit nicht vorbehandelter, neu diagnostizierter AML.

3) Patientinnen und Patienten ab 15 Jahren mit nicht vorbehandelter, neu diagnostizierter CD33-positiver AML

Für die Bestimmung des Anteils der CD33-positiven Patientengruppe zieht der pU 3 Literaturquellen heran [13-15]. Daraus entnimmt der pU, dass 85 % bis 90 % der AML-Fälle CD33-positiv sind.

Demnach berechnet der pU eine Spanne von 1642 bis 2246 Patientinnen und Patienten ab 15 Jahren mit nicht vorbehandelter, neu diagnostizierter CD33-positiver AML.

4) Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Im letzten Schritt legt der pU einen GKV-Anteil von 86,5 % zugrunde [16,17] und berechnet eine Spanne von 1420 bis 1943 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

Bewertung des Vorgehens des pU

Insgesamt sind die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation rechnerisch nachvollziehbar. Das Vorgehen bei der Ermittlung der Zielpopulation weist jedoch an mehreren Stellen methodische Mängel auf, die im Folgenden dargestellt werden:

Die Übertragung der ausgewiesenen Anteilswerte im Berechnungsschritt 2) ist mit Unsicherheit behaftet. Die vom pU verwendeten Literaturquellen beziehen sich zum einen nicht auf Deutschland, sodass die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext fraglich ist. Zum anderen beziehen sich die vom pU verwendeten Referenzen auf Daten, die teilweise aus den 1980er-Jahren stammen, sodass diese in ihrer Aktualität eingeschränkt sind.

Weiterhin bezieht sich der Anteilswert von 7 % im Berechnungsschritt 2) auch auf Patientinnen und Patienten unter 15 Jahren, die in der untersuchten Gruppe 16 % ausmachen [7]. Gemäß der Fachinformation von Gemtuzumab Ozogamicin ist die Anwendung auf Patientinnen und

Patienten ab 15 Jahren beschränkt [2]. Zudem sind in dieser Quelle die untersuchten Patientinnen und Patienten auf die Altersgruppe zwischen 0 und 55 Jahren beschränkt, während den Angaben des ZfKD zufolge diese nur etwa 20 % der Patientenpopulation ausmachen [4]. Somit ist auch hier die Übertragbarkeit auf die Zielpopulation fraglich.

Zudem berücksichtigt der pU nicht, dass gemäß Fachinformation, Gemtuzumab Ozogamicin nur bei Patientinnen und Patienten angewendet werden soll, die für eine intensive Induktionstherapie infrage kommen [2]. In einem vorherigen Verfahren mit ähnlichem Anwendungsgebiet ist dieser Rechenschritt in der Herleitung der Zielpopulation berücksichtigt worden [18].

Dementsprechend stellt die vom pU ausgewiesene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation eine Überschätzung dar.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Unter Bezugnahme auf Daten des ZfKD zur Inzidenz der AML in den Jahren 2000 bis 2014 [4] geht der pU auf Basis einer linearen Regression davon aus, dass keine signifikanten Veränderungen bis zum Jahr 2023, höchstens ein leichter Anstieg, der AML-Inzidenz zu erwarten ist.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der pU berechnet die Jahrestherapiekosten der Kombinationstherapie Gemtuzumab Ozogamicin, Daunorubicin und Cytarabin jeweils für die Induktionsphase (bestehend aus 1 Zyklus), der Konsolidierungsphase (bestehend aus bis zu 2 Zyklen) sowie der Kombination beider Therapiephasen.

Der pU weist jedoch darauf hin, dass die Behandlung mit Gemtuzumab Ozogamicin parallel zu der Behandlung mit Cytarabin und Daunorubicin erfolgt und die Wirkstoffe Cytarabin und Daunorubicin gemäß den Fachinformationen stationär verabreicht werden [19,20]. Aus diesem Grund geht er davon aus, dass Gemtuzumab Ozogamicin als Teil der Kombinationstherapie mit Daunorubicin und Cytarabin in der Induktions- und Konsolidierungsphase ebenfalls nur im stationären Bereich verabreicht wird. Diese Annahme ist nachvollziehbar.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer der Kombinationstherapie Gemtuzumab Ozogamicin, Daunorubicin und Cytarabin entsprechen der Fachinformation [2].

In der Induktionstherapie wird Gemtuzumab Ozogamicin an den Tagen 1, 4 und 7 verabreicht. Daunorubicin wird dagegen von Tag 1 bis 3 und Cytarabin von Tag 1 bis 7 verabreicht. Gemäß Fachinformation sollte Gemtuzumab Ozogamicin während einer 2. Induktionstherapie nicht verabreicht werden [2].

Patientinnen und Patienten, die nach der Induktionstherapie eine komplette Remission erreichen, werden bis zu 2 Konsolidierungszyklen empfohlen [2]. Im 1. Zyklus der Konsolidierungsphase werden Gemtuzumab Ozogamicin und Daunorubicin am Tag 1 und Cytarabin vom Tag 1 bis 4 alle 12 Stunden verabreicht. Im 2. Zyklus der Konsolidierungsphase wird Gemtuzumab Ozogamicin am Tag 1 und Daunorubicin von Tag 1 bis 2 verabreicht. Cytarabin wird von Tag 1 bis 4 alle 12 Stunden verabreicht.

3.2.2 Verbrauch

Der Verbrauch von Gemtuzumab Ozogamicin, Daunorubicin und Cytarabin richtet sich nach der Körperoberfläche (KOF) der Patientinnen und Patienten. Für seine Berechnung der durchschnittlichen KOF ($1,89 \text{ m}^2$) legt der pU die DuBois-Formel und die durchschnittlichen Körpermaße gemäß Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2013 zugrunde [21].

Der pU berechnet den Verbrauch von Gemtuzumab Ozogamicin, Daunorubicin und Cytarabin pro Infusionslösung korrekt einschließlich Verwurf. Es liegen jedoch aktuelle Angaben zu den durchschnittlichen Körpermaßen gemäß Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2017 vor [22]. Da der Verbrauch aufgrund der aktuelleren Zahlen des Mikrozensus im Vergleich zu den Daten von 2013 nur unerheblich höher ist, ist die Differenz zu vernachlässigen.

3.2.3 Kosten

Gemtuzumab Ozogamicin ist mit Stand vom 01.09.2018 erstmalig in der Lauer-Taxe abrufbar. Die Angaben des pU zu den Kosten von Gemtuzumab Ozogamicin in Höhe von 12 963,94 € pro 5-mg-Durchstechflasche (DFL) geben korrekt diesen Stand wieder.

Der pU gibt die Kosten von Daunorubicin für eine DFL mit 20 mg Pulver sowie von Cytarabin für eine DFL mit 1 g beziehungsweise 2 g Lösung korrekt gemäß der Lauer-Taxe zum Stand vom 01.06.2018 wieder. Die Kosten von Daunorubicin zum Stand vom 15.08.2018 sind aufgrund eines niedrigeren Herstellerrabatts jedoch geringfügig höher als vom pU ausgewiesen.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Für Gemtuzumab Ozogamicin berechnet der pU Kosten für die Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern nach der Hilfstaxe. Für Daunorubicin und Cytarabin berechnet er die Kosten für die Herstellung zytostatikahaltiger parenteraler Lösungen nach der Hilfstaxe. Für Gemtuzumab Ozogamicin und Daunorubicin ist die Kostenberechnung plausibel.

Für Cytarabin setzt der pU eine zu geringe Anzahl an Gaben für 2 mögliche Zyklen in der Konsolidierungsphase an.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten beinhalten die Arzneimittelkosten und die Kosten für die Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern beziehungsweise Zytostatika gemäß Hilfstaxe.

Der pU berechnet die Jahrestherapiekosten der Kombinationstherapie Gemtuzumab Ozogamicin, Daunorubicin und Cytarabin jeweils für die Induktionsphase (bestehend aus 1 Zyklus) in Höhe von 38 530,52 €, der Konsolidierungsphase (bestehend aus 0 bis 2 Zyklen) in Höhe von 0,00 € bis 27 181,04 € sowie der Summe der Kosten beider Therapiephasen in Höhe von 38 530,52 € bis 65 711,56 €. Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten sind plausibel.

Für Gemtuzumab Ozogamicin und Daunorubicin sind die Angaben des pU zu den Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe plausibel. Für Cytarabin setzt der pU eine zu geringe Anzahl an Gaben für 2 mögliche Zyklen in der Konsolidierungsphase an.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU gibt an, dass gemäß der Fachinformation von Gemtuzumab Ozogamicin [2] eine Kontraindikation bei Überempfindlichkeit gegen die enthaltenen Wirkstoffe oder der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation benannten Bestandteile besteht und keine Angaben hierin enthalten sind, aus denen die Zahl der möglicherweise hiervon betroffenen Patientinnen und Patienten hervorgeht.

Laut pU liegen keine Daten zur Häufigkeit von Therapieabbrüchen sowie zu Präferenzen der Patientinnen und Patienten vor.

Weiterhin geht der pU davon aus, dass die Behandlung mit Gemtuzumab Ozogamicin ausschließlich stationär erfolgt. Bei Nichtberücksichtigung der zeitlichen Erstattungsfristen im stationären Sektor, geht der pU für das 1. Zulassungsjahr von einem Marktpotenzial von 10 % aus. Für die folgenden Jahre erwartet der pU einen Versorgungsanteil von 20 %.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Insgesamt sind die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation rechnerisch nachvollziehbar. Das methodische Vorgehen bei der Ermittlung der Zielpopulation weist jedoch an mehreren Stellen Mängel auf. Zum einen ergeben sich aus den vom pU verwendeten Literaturquellen zur Bestimmung der Zielpopulation Unsicherheiten. Zum anderen berücksichtigt der pU nicht, dass gemäß Fachinformation, Gemtuzumab Ozogamicin nur bei Patientinnen und Patienten angewendet werden soll, die für eine intensive Induktionschemotherapie infrage kommen [2]. Dies führt zur Überschätzung der GKV-Zielpopulation.

Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten sind plausibel.

Für Gemtuzumab Ozogamicin und Daunorubicin sind die Angaben des pU zu den Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe plausibel. Für Cytarabin setzt der pU eine zu geringe Anzahl an Gaben für 2 mögliche Zyklen in der Konsolidierungsphase an.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

Gemtuzumab Ozogamicin wird angewendet für die Kombinationstherapie mit Daunorubicin und Cytarabin zur Behandlung von Patientinnen und Patienten ab 15 Jahren mit nicht vorbehandelter, neu diagnostizierter CD33-positiver AML, ausgenommen APL.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drugs durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird durch den G-BA bewertet.

4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Gemtuzumab Ozogamicin in Kombination mit Daunorubicin und Cytarabin	Patientinnen und Patienten ab 15 Jahren mit nicht vorbehandelter, neu diagnostizierter CD33-positiver AML, ausgenommen APL	1420–1943	Insgesamt sind die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation rechnerisch nachvollziehbar. Das methodische Vorgehen bei der Ermittlung der Zielpopulation weist jedoch an mehreren Stellen Mängel auf. Zum einen ergeben sich unter anderem aus den vom pU verwendeten Literaturquellen Unsicherheiten. Zum anderen berücksichtigt der pU nicht, dass gemäß Fachinformation, Gemtuzumab Ozogamicin nur bei Patientinnen und Patienten angewendet werden soll, die für eine intensive Induktionschemotherapie infrage kommen [2]. Dies führt zur Überschätzung der GKV-Zielpopulation.
a: Angabe des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation AML: akute myeloische Leukämie; APL: akute Promyelozytenleukämie; CD: Cluster of Differentiation (charakteristischer Marker); GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 2: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel pro Patientin beziehungsweise Patient

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patientin beziehungsweise Patient in €	Kommentar
Gemtuzumab Ozogamicin in Kombination mit Daunorubicin und Cytarabin	Patientinnen und Patienten ab 15 Jahren mit nicht vorbehandelter, neu diagnostizierter CD33-positiver AML, ausgenommen APL	38 530,52 ^b – 65 711,56 ^c	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten sind plausibel. Für Gemtuzumab Ozogamicin und Daunorubicin sind die Angaben des pU zu den Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe plausibel. Für Cytarabin setzt der pU eine zu geringe Anzahl an Gaben für 2 mögliche Zyklen in der Konsolidierungsphase an.
<p>a: Angabe des pU. Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten beinhalten die Arzneimittelkosten und die Kosten für die Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern beziehungsweise Zytostatika gemäß Hilfstaxe. Der pU geht davon aus, dass die Behandlung mit Gemtuzumab Ozogamicin in Kombination mit Daunorubicin und Cytarabin in der Induktions- und Konsolidierungsphase nur im stationären Bereich verabreicht wird.</p> <p>b: Induktionsphase bestehend aus 1 Zyklus</p> <p>c: Summe der Kosten aus Induktionsphase – bestehend aus 1 Zyklus – und Konsolidierungsphase – bestehend aus bis zu 2 Zyklen</p> <p>AML: akute myeloische Leukämie; APL: akute Promyelozytenleukämie; CD: Cluster of Differentiation (charakteristischer Marker); GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drugs durch die Zulassung als belegt. Der entsprechende Auftrag des G-BA an das IQWiG beschränkt sich darauf, das Dossier des pU allein im Hinblick auf die Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation und zu den Kosten der Therapie für die GKV zu bewerten. Die Angaben des pU zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung bleiben daher in der vorliegenden Dossierbewertung unberücksichtigt.

5 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/42/>.
2. Pfizer Europe. Fachinformation Mylotarg 5 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. 2018.
3. European Medicines Agency. Mylotarg: European public assessment report; product information [online]. 15.08.2018 [Zugriff: 04.10.2018]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/mylotarg-epar-product-information_en.pdf.
4. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage [online]. [Zugriff: 19.04.2017]. URL: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html.
5. Brandts C, Kim A, Serve H. Die Akute Myeloische Leukämie (AML) des Erwachsenen: wissenswerte Informationen rund um die AML für Patienten und Angehörige [online]. 04.2017. URL: <https://www.kompetenznetz-leukaemie.de/sites/kompetenznetz-leukaemie/content/e53457/e55049/e55090/2017-04-AML.pdf>.
6. Godwin JE, Kopecky KJ, Head DR, Willman CL, Leith CP, Hynes HE et al. A double-blind placebo-controlled trial of granulocyte colony-stimulating factor in elderly patients with previously untreated acute myeloid leukemia: a Southwest oncology group study (9031). *Blood* 1998; 91(10): 3607-3615.
7. Hann IM, Stevens RF, Goldstone AH, Rees JK, Wheatley K, Gray RG et al. Randomized comparison of DAT versus ADE as induction chemotherapy in children and younger adults with acute myeloid leukemia: results of the Medical Research Council's 10th AML trial (MRC AML10). *Blood* 1997; 89(7): 2311-2318.
8. Hulegårdh E, Nilsson C, Lazarevic V, Garelius H, Antunovic P, Rangert Derolf A et al. Characterization and prognostic features of secondary acute myeloid leukemia in a population-based setting: a report from the Swedish Acute Leukemia Registry. *Am J Hematol* 2015; 90(3): 208-214.
9. Juliusson G, Antunovic P, Derolf A, Lehmann S, Mollgard L, Stockelberg D et al. Age and acute myeloid leukemia: real world data on decision to treat and outcomes from the Swedish Acute Leukemia Registry. *Blood* 2009; 113(18): 4179-4187.
10. Kumar CC. Genetic abnormalities and challenges in the treatment of acute myeloid leukemia. *Genes Cancer* 2011; 2(2): 95-107.

11. Löwenberg B, Suciú S, Archimbaud E, Haak H, Stryckmans P, De Cataldo R et al. Mitoxantrone versus daunorubicin in induction-consolidation chemotherapy: the value of low-dose cytarabine for maintenance of remission, and an assessment of prognostic factors in acute myeloid leukemia in the elderly; final report of the European Organization for the Research and Treatment of Cancer and the Dutch-Belgian Hemato-Oncology Cooperative Hovon Group; randomized phase III study AML-9. *J Clin Oncol* 1998; 16(3): 872-881.
12. Schoch C, Kern W, Schnittger S, Hiddemann W, Haferlach T. Karyotype is an independent prognostic parameter in therapy-related acute myeloid leukemia (t-AML): an analysis of 93 patients with t-AML in comparison to 1091 patients with de novo AML. *Leukemia* 2004; 18(1): 120-125.
13. Ehnínger A, Kramer M, Rollig C, Thiede C, Bornhauser M, Von Bonin M et al. Distribution and levels of cell surface expression of CD33 and CD123 in acute myeloid leukemia. *Blood Cancer J* 2014; 4: e218.
14. Linenberger ML. CD33-directed therapy with gemtuzumab ozogamicin in acute myeloid leukemia: progress in understanding cytotoxicity and potential mechanisms of drug resistance. *Leukemia* 2005; 19(2): 176-182.
15. Sievers EL, Appelbaum FR, Spielberger RT, Forman SJ, Flowers D, Smith FO et al. Selective ablation of acute myeloid leukemia using antibody-targeted chemotherapy: a phase I study of an anti-CD33 calicheamicin immunoconjugate. *Blood* 1999; 93(11): 3678-3684.
16. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung: Kennzahlen und Faustformeln; Stand Januar 2018. 2018.
17. Deutsches Statistisches Bundesamt. GENESIS-Online Datenbank; 12411-0001 - Bevölkerung: Deutschland, Stichtag. 2018.
18. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Midostaurin (neu diagnostizierte akute myeloische Leukämie, fortgeschrittene systemische Mastozytose): Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V; Dossierbewertung; Auftrag G17-12 [online]. 09.01.2018 [Zugriff: 18.01.2018]. (IQWiG-Berichte; Band 580). URL: https://www.iqwig.de/download/G17-12_Midostaurin_Bewertung-35a-Abs1-Satz11-SGB-V.pdf.
19. Accord Healthcare. Fachinformation Cytarabin Accord 100 mg/ml Injektions-/Infusionslösung. 2014.
20. Pfizer Pharma. Fachinformation Daunoblastin 20 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Infusions- oder Injektionslösung. 2016.
21. Deutsches Statistisches Bundesamt. Mikrozensus 2013: Fragen zur Gesundheit; Körpermaße der Bevölkerung. 2014.

22. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus: Fragen zur Gesundheit; Körpermaße der Bevölkerung [online]. 02.08.2018 [Zugriff: 24.09.2018]. URL: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003179004.pdf?__blob=publicationFile.

Anhang A – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige)

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Berater/-innen, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs.3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von der Beraterin / dem Berater ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version „frühe Nutzenbewertung“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Schmidt- Wolf, Ingo	nein	nein / nein	nein / nein	nein / nein	ja	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version „frühe Nutzenbewertung““ wurden folgende Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband angestellt, für diese selbständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig? (Zu den oben genannten Einrichtungen zählen beispielsweise auch Kliniken, Einrichtungen der Selbstverwaltung, Fachgesellschaften, Auftragsinstitute)

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband direkt oder indirekt beraten (z. B. als Gutachter, Sachverständiger, Mitglied eines Advisory Boards, Mitglied eines Data Safety Monitoring Boards (DSMB) oder Steering Committees)?

Ergänzende Frage zu Frage 2: Haben Sie das von der Nutzenbewertung betroffene Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Arzneimittels direkt oder indirekt beraten?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Ergänzende Frage zu Frage 3: Haben Sie von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Frage 4: Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

Ergänzende Frage zu Frage 4: Haben Sie persönlich abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit jemals von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden

Produkts finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Frage 5: Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt oder eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer Leitlinie oder Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht eines unvoreingenommenen Betrachters als Interessenkonflikt bewertet werden können (z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen)?