

IQWiG-Berichte – Nr. 700

**Liposomales Daunorubicin  
und Cytarabin  
(akute myeloische Leukämie) –  
Bewertung gemäß  
§ 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V**

**Dossierbewertung**

Auftrag: G18-12  
Version: 1.0  
Stand: 20.12.2018

# Impressum

**Herausgeber:**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

**Thema:**

Liposomales Daunorubicin und Cytarabin (akute myeloische Leukämie) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V

**Auftraggeber:**

Gemeinsamer Bundesausschuss

**Datum des Auftrags:**

18.09.2018

**Interne Auftragsnummer:**

G18-12

**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](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

**Medizinisch-fachliche Beratung:**

Für die vorliegende Dossierbewertung stand keine Beraterin / kein Berater zu medizinisch-fachlichen Fragen zur Verfügung.

**An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG:**

- Stefan Kobza
- Sarah Mostardt
- Vjollcë Olluri

**Schlagwörter:** Daunorubicin, Liposomen, Cytarabin, Leukämie – myeloische – akute, Medizinische Versorgungskosten, Epidemiologie

**Keywords:** Daunorubicin, Liposomes, Cytarabine, Leukemia – Myeloid – Acute, Health Care Costs, Epidemiology

# Inhaltsverzeichnis

|  | Seite     |
|--|-----------|
| <b>Tabellenverzeichnis</b> .....   | <b>iv</b> |
| <b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....   | <b>v</b>  |
| <b>1 Hintergrund</b> .....   | <b>1</b>  |
| <b>1.1 Verlauf des Projekts</b> .....  | <b>1</b>  |
| <b>1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung bei Orphan Drugs</b> .....   | <b>2</b>  |
| <b>2 Nutzenbewertung</b> .....   | <b>3</b>  |
| <b>3 Kosten der Therapie</b> .....   | <b>4</b>  |
| <b>3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)</b> ..... | <b>4</b>  |
| 3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....  | 4         |
| 3.1.2 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....   | 4         |
| <b>3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)</b> .....                   | <b>8</b>  |
| 3.2.1 Behandlungsdauer .....   | 8         |
| 3.2.2 Verbrauch .....  | 8         |
| 3.2.3 Kosten.....  | 8         |
| 3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....   | 9         |
| 3.2.5 Jahrestherapiekosten.....  | 9         |
| 3.2.6 Versorgungsanteile .....   | 10        |
| <b>3.3 Konsequenzen für die Bewertung</b> .....  | <b>10</b> |
| <b>4 Zusammenfassung der Dossierbewertung</b> .....  | <b>12</b> |
| <b>4.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet</b> .....   | <b>12</b> |
| <b>4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie</b> .....                     | <b>12</b> |
| <b>4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen</b> .....                        | <b>12</b> |
| <b>4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung</b> .....   | <b>13</b> |
| <b>4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung</b> .....   | <b>13</b> |
| <b>5 Literatur</b> .....   | <b>14</b> |

**Tabellenverzeichnis**

|   | <b>Seite</b> |
|---|--------------|
| Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ..... | 6            |
| Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.....                                     | 12           |
| Tabelle 3: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel pro Patientin bzw. Patient .....     | 13           |

**Abkürzungsverzeichnis**

| <b>Abkürzung</b> | <b>Bedeutung</b>   |
|------------------|--|
| AML              | akute myeloische Leukämie  |
| AML-MRC          | AML mit myelodysplastischen Veränderungen                        |
| AMLSG            | Deutsch-Österreichische Studiengruppe AML                        |
| AMLSG-BiO        | AMLSG Biology and Outcome  |
| DRG              | diagnosebezogene Fallgruppe                                      |
| FMS              | Feline McDonough Sarcoma   |
| G-BA             | Gemeinsamer Bundesausschuss                                      |
| GKV              | gesetzliche Krankenversicherung                                  |
| IQWiG            | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen |
| NUB              | neue Untersuchungs- und Behandlungsmethode                       |
| pU               | pharmazeutischer Unternehmer                                     |
| RKI              | Robert Koch-Institut   |
| SGB              | Sozialgesetzbuch   |
| t-AML            | therapiebedingte AML   |

## 1 Hintergrund

Liposomales Daunorubicin und Cytarabin ist ein Arzneimittel zur Behandlung der akuten myeloischen Leukämie (AML). Liposomales Daunorubicin und Cytarabin ist ein sogenanntes Orphan Drug, also ein Arzneimittel, das zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen<sup>1</sup> 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.

Für die vorliegende Bewertung war die Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) vorgesehen. Allerdings konnten keine externen Sachverständigen, die die notwendigen Voraussetzungen (fachlich-klinische und -wissenschaftliche Expertise, keine gravierenden Interessenkonflikte, kurzfristige zeitliche Verfügbarkeit) erfüllen, über die vorgesehenen Prozesse identifiziert werden.

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.

---

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

## **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 pU finden sich auf der Website des G-BA ([www.g-ba.de](http://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

Die Erkrankungen AML sowie die Untergruppen therapiebedingte AML (t-AML) und AML mit myelodysplastischen Veränderungen (AML-MRC) stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Zur Charakterisierung der Zielpopulation gibt der pU in Übereinstimmung mit Abschnitt 4.1 (Anwendungsgebiet) der Fachinformation [2] an, dass liposomales Daunorubicin und Cytarabin zugelassen ist zur Behandlung von Erwachsenen mit neu diagnostizierter t-AML oder AML-MRC.

##### 3.1.2 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation über mehrere Schritte:

###### **Schritt 1) Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter AML in Deutschland im Jahr 2018**

Zunächst schätzt der pU für das Jahr 2014 die Anzahl an Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter AML in Deutschland. Als Quelle nennt der pU die Publikation Krebs in Deutschland 2013 / 2014 [3] des Robert Koch-Instituts (RKI) aus dem Jahr 2017. Die somit für das Jahr 2014 geschätzten Anzahlen von 1286 Patientinnen und 1398 Patienten ab 15 Jahren mit neu diagnostizierter AML setzt der pU anschließend in Potenzfunktionen ein, um die Anzahl der Patientinnen und Patienten für das Jahr 2018 zu extrapolieren. Der pU schätzt dadurch eine Anzahl von 1383 Patientinnen und 1505 Patienten und somit insgesamt 2888 Patientinnen und Patienten ab 15 Jahren mit neu diagnostizierter AML in Deutschland im Jahr 2018.

###### **Schritt 2) Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter t-AML oder AML-MRC in Deutschland im Jahr 2018**

Der pU schätzt in einem weiteren Schritt auf Basis der Anzahl der Patientinnen und Patienten aus dem Ergebnis von Schritt 1 die Anteile derjenigen mit t-AML oder AML-MRC.

Als Quelle für die untere Grenze nennt der pU eine beim RKI angefragte Auswertung zur Population der Hochrisiko-AML [4]. Basierend auf dieser Quelle stellt der pU für die Jahre 2010 bis 2014 jeweils die Inzidenz getrennt für Frauen und Männer und für die morphologischen Codes 9920 (entspricht der t-AML [5]) und 9895 (entspricht der AML-MRC [5]) dar.

Getrennt nach Geschlecht und Morphologie berechnet der pU die Mittelwerte der Inzidenzen der Jahre 2011 bis 2014. Die Mittelwerte summiert er anschließend. Dies ergibt eine über diesen Zeitraum gemittelte Inzidenz von insgesamt 464 Patientinnen und Patienten ab 15 Jahren mit neu diagnostizierter t-AML oder AML-MRC in Deutschland. Für das Jahr 2018 schätzt der pU mittels des Verhältnisses der geschätzten AML-Inzidenzen aus den Jahren 2014 und 2018 als untere Grenze insgesamt 499 Patientinnen und Patienten ab 15 Jahren mit neu diagnostizierter t-AML oder AML-MRC in Deutschland.

Als weitere Quelle nennt der pU eine Publikation [6] der Deutsch-Österreichischen Studiengruppe AML (AMLSG) zur AMLSG-Biology-and-Outcome (AMLSG-BiO)-Studie, in der 3521 Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter AML im Zeitraum 01.01.2012 bis 31.12.2014 registriert wurden. Der Publikation entnimmt der pU, dass für neu diagnostizierte Patientinnen und Patienten mit AML der Anteil mit t-AML 3,8 % und der mit AML-MRC 24,5 % beträgt. Diese Anteile multipliziert der pU mit der Anzahl von 2888 Patientinnen und Patienten aus Schritt 1. Für das Jahr 2018 schätzt der pU somit auf dieser Basis insgesamt 819 Patientinnen und Patienten ab 15 Jahren mit neu diagnostizierter t-AML oder AML-MRC in Deutschland.

Aus Sicht des pU erscheinen die Daten der AMLSG-BiO-Studie [6] glaubwürdiger und werden von ihm als plausible Werte angenommen, wobei der pU angibt, dass die Daten mit Unsicherheit behaftet sind. Die weiter oben dargestellte Auswertung des RKI hingegen zieht der pU zur Ermittlung der unteren Grenze heran.

### **Schritt 3) Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter t-AML oder AML-MRC in Deutschland im Jahr 2018 in der GKV**

Der pU multipliziert die Anzahlen der Patientinnen und Patienten für das Jahr 2018 aus Schritt 2 mit einem bei ihnen erwarteten GKV-Anteil von 87,4 %. Als Ergebnis gibt der pU 716 (untere Grenze: 433) Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter t-AML oder AML-MRC in Deutschland im Jahr 2018 in der GKV an.

### **Schritt 4) Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter t-AML oder AML-MRC in Deutschland im Jahr 2018 in der GKV und mit Eignung für die Behandlung mit liposomalem Daunorubicin und Cytarabin**

Der pU geht davon aus, dass nicht alle der in Schritt 3 ermittelten Patientinnen und Patienten für die Behandlung mit liposomalem Daunorubicin und Cytarabin infrage kommen. Er gibt an, dass bei Übertragung eines Anteils von 71,12 %, der in der AMLSG-BiO-Studie [6] eine intensive Chemotherapie erhalten hat, die Anzahl der mit liposomalem Daunorubicin und Cytarabin behandelungsfähigen Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation 509 (untere Grenze: 308) beträgt.

Die oben beschriebenen Schritte sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

| Schritt  | Vorgehen des pU   | Ergebnis (Anzahl der Patientinnen und Patienten) |
|--|---|--|
| 1  | Anzahl Patientinnen und Patienten ab 15 Jahren mit neu diagnostizierter AML in Deutschland im Jahr 2018   | 2888   |
| 2  | aus Schritt 1 diejenigen mit t-AML oder AML-MRC:<br><br>$(3,8 \%^a * 2888^b) + (24,5 \%^c * 2888^b) = 819$<br><br>untere Grenze:<br>$464^d * ([1383 + 1505]^b / [1286 + 1398]^e) = 499$ | 819<br>(untere Grenze: 499)                      |
| 3  | aus Schritt 2 diejenigen in der GKV:<br><br>$87,4 \%^f * 819 = 716$<br><br>untere Grenze:<br>$87,4 \%^f * 499 = 433^g$  | 716<br>(untere Grenze: 433 <sup>g</sup> )        |
| 4  | aus Schritt 3 diejenigen mit Eignung für die Behandlung mit liposomalem Daunorubicin und Cytarabin:<br><br>$71,12 \%^h * 716 = 509$<br><br>untere Grenze:<br>$71,12 \%^h * 433 = 308$   | 509<br>(untere Grenze: 308)                      |
| <p>a: Anteil mit t-AML aus AMLSG-BiO-Studie [6]<br/> b: Anzahl der Patientinnen und Patienten aus Schritt 1<br/> c: Anteil mit AML-MRC aus AMLSG-BiO-Studie [6]<br/> d: basierend auf einer beim Robert Koch-Institut angefragten Auswertung [4]: Summe der über die Jahre 2011 bis 2014 gemittelten Inzidenzen getrennt für Frauen und Männer (jeweils ab 15 Jahren) und für die morphologischen Codes 9920 (entspricht der t-AML [5]) und 9895 (entspricht der AML-MRC [5])<br/> e: geschätzte AML-Inzidenz (Summe über Patientinnen und Patienten ab 15 Jahren) im Jahr 2014<br/> f: erwarteter GKV-Anteil bei Patientinnen und Patienten für das Jahr 2018 aus Schritt 2<br/> g: vom pU ausgewiesene Zahl (rechnerisches Ergebnis gerundet: 436)<br/> h: Anteil an Patientinnen und Patienten mit intensiver Chemotherapie in der AMLSG-BiO-Studie [6]<br/> AML: akute myeloische Leukämie; AML-MRC: AML mit myelodysplastischen Veränderungen;<br/> AMLSG: Deutsch-Österreichische Studiengruppe AML; BiO: Biology and Outcome; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; t-AML: therapiebedingte AML</p> |   |  |

### Bewertung des Vorgehens des pU

Die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist unterschätzt. Bei der Herleitung der GKV-Zielpopulation zieht der pU in Schritt 4 die Anzahl derjenigen Patientinnen und Patienten ab, die aus seiner Sicht nicht für eine intensive Chemotherapie geeignet sind. Diese Einschränkung der Zielpopulation ist aus der Fachinformation nicht ableitbar [2]. Das Vorgehen des pU in den Schritten 1 bis 3 ist methodisch und rechnerisch weitgehend nachvollziehbar. Dabei ist Folgendes zu beachten:

***Zu Schritt 1)***

Die vom pU für das Jahr 2014 angegebene Anzahl von 1286 Patientinnen und 1398 Patienten ab 15 Jahren mit neu diagnostizierter AML ist identisch mit dem Ergebnis der Datenbankabfrage auf der Website des Zentrums für Krebsregisterdaten [7]. Die Berechnung der entsprechenden Anzahl für das Jahr 2018 (2888 Patientinnen und Patienten) stellt der pU nicht dar. Diese Anzahl liegt jedoch in der Größenordnung der Anzahl von 2966 Patientinnen und Patienten, die sich aus der Prognose des RKI zur Anzahl der Leukämie-Neuerkrankungen im Jahr 2018 (6400 Patientinnen und 8200 Patienten) bei Anteilen mit AML von 22 % bei Frauen und 19 % bei Männern ergibt.

Die oben angegebenen Anzahlen enthalten jeweils auch Patientinnen und Patienten von 15 bis 17 Jahren, für die liposomales Daunorubicin und Cytarabin nicht zugelassen ist [2]. Da es sich hierbei für das Jahr 2014 um maximal 21 Patientinnen und Patienten handelt, sind die oben angegebenen Anzahlen dennoch in der Größenordnung plausibel.

***Zu Schritt 2)***

Aus Sicht des pU entspricht die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit t-AML oder AML-MRC gemäß Quelle des RKI [4] nicht der auf Basis anderer Quellen [6,8-10] erwarteten Anzahl. Daher erscheinen dem pU die Daten der AMLSG-BiO-Studie [6] glaubwürdiger, sodass er diese als plausible Werte annimmt, wobei der pU angibt, dass die Daten mit Unsicherheit behaftet sind. Die Anzahlen allein gemäß Quelle des RKI hingegen verwendet der pU als untere Grenze. Da dem Dossier keine Erklärung zur qualitativen Diskrepanz zwischen den Quellen zu entnehmen ist, ist auf dieser Basis nicht bewertbar, welche Angaben plausiblere Werte darstellen. Daher wird für die Spanne von 433 bis 716 Patientinnen und Patienten (siehe Schritt 3) keine der beiden Grenzen als plausibler angesehen als die andere.

***Zu Schritt 3)***

Die Spanne aus den vom pU in Schritt 3 angegebenen Anzahlen der Patientinnen und Patienten ist auf Grundlage der vom pU in Modul 3 A hierzu zitierten und in der Bewertung herangezogenen Quellen in der Größenordnung plausibel.

***Zu Schritt 4)***

Der pU schränkt die Population auf Patientinnen und Patienten mit Eignung für eine intensive Chemotherapie ein. Zwar sind den Fachinformationen von anderen Wirkstoffen, die in Kombination mit Daunorubicin und Cytarabin (jeweils als separates Präparat) angewendet werden, explizit Einschränkungen auf Patientinnen und Patienten zu entnehmen, die für eine intensive Induktionschemotherapie infrage kommen [11,12]. Eine solche Einschränkung ist der Fachinformation von liposomalem Daunorubicin und Cytarabin jedoch nicht zu entnehmen [2]. Der pU schätzt die Anzahl der behandlungsfähigen Patientinnen und Patienten, indem er einen Anteil von 71,12 %, der in der AMLSG-BiO-Studie [6] eine intensive Chemotherapie erhalten hat, auf die GKV-Zielpopulation überträgt. Unklar ist, ob alle Patientinnen und Patienten, die für eine intensive Chemotherapie infrage kommen, auch eine solche erhalten haben. Der

Publikation ist zudem nicht zu entnehmen, welche Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen als intensive Chemotherapie eingestuft wurden. Es ist allerdings zu beachten, dass niedrig dosiertes Cytarabin in der Publikation als nicht intensive Behandlung bezeichnet wird.

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

Der pU geht davon aus, dass die Inzidenz der AML bei Patientinnen und Patienten ab 15 Jahren in den nächsten Jahren steigen wird. Demnach geht er für die deutsche Bevölkerung von einem Anstieg der Anzahl der Patientinnen und Patienten von 2888 im Jahr 2018 bis 3090 im Jahr 2023 aus.

### **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 GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

#### **3.2.1 Behandlungsdauer**

Die Angaben des pU zur Anzahl der Behandlungen und zur Behandlungsdauer je Zyklus sind nachvollziehbar und entsprechen der Fachinformation [2].

#### **3.2.2 Verbrauch**

Die Angaben des pU zum Verbrauch entsprechen der Fachinformation [2]. Der Verbrauch von liposomalem Daunorubicin und Cytarabin richtet sich nach der Körperoberfläche. Für seine Berechnungen legt der pU die Du Bois-Formel und die durchschnittlichen Körpermaße gemäß der Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamts aus dem Jahr 2013 [13] zugrunde. Der pU berechnet somit den Verbrauch bei einer Körperoberfläche von 1,89 m<sup>2</sup>. Mittlerweile sind die Angaben des Statistischen Bundesamts für das Jahr 2017 verfügbar [14]. Denen zufolge liegt die durchschnittliche Körperoberfläche eines Erwachsenen gemäß Du Bois-Formel bei 1,9 m<sup>2</sup>. Diese geringe Abweichung hat jedoch keine Auswirkungen auf die Arzneimittelkosten pro Jahr, da der pU sie unter Berücksichtigung von Verwurf berechnet und sie beim zugrunde gelegten Verbrauch von 2 Durchstechflaschen je Behandlungstag in beiden Fällen identisch sind.

#### **3.2.3 Kosten**

Die Angabe des pU zum Apothekenverkaufspreis stimmt mit dem Stand der Lauer-Taxe vom 01.10.2018, der erstmaligen Listung, überein.

Für ambulante Behandlungen berechnet der pU die Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte, indem er vom Apothekenverkaufspreis 7 % des Herstellerabgabepreises sowie den Apothekenrabatt in Höhe von 1,77 € abzieht. Dadurch ermittelt der pU nach Abzug von Rabatten pro Durchstechflasche Kosten in Höhe von 7336,46 €. Abweichend vom Vorgehen des pU werden in der Lauer-Taxe für liposomales Daunorubicin und Cytarabin 6 %

des Herstellerabgabepreises als Rabatt für festbetragsfreie Arzneimittel zzgl. 10 % des Herstellerabgabepreises als Rabatt für wirkstoffgleiche Arzneimittel zzgl. Apothekenrabatt veranschlagt. Auf Basis der Lauer-Taxe betragen nach Abzug von Rabatten die Kosten pro Durchstechflasche 6769,46 €

Für stationäre Behandlungen gibt der pU an, die Kosten müssten differenzierter betrachtet werden:

- Bis zu einer Vereinbarung für ein Entgelt für neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden (NUB) müssten laut pU die Kosten von liposomalem Daunorubicin und Cytarabin prinzipiell aus den stationären Fallpauschalen der diagnosebezogenen Fallgruppen (DRGs) R60A bis R60E finanziert werden. Dies ist plausibel, da es sich dabei um die DRGs bei AML und Chemotherapie bei Patientinnen und Patienten ab 18 Jahren handelt.
- Für den Fall einer Vereinbarung für ein NUB-Entgelt (möglich ab Februar 2019 gemäß Annahme des pU) veranschlagt der pU einen Krankenhauspreis in Höhe des Herstellerabgabepreises zzgl. 19 % Umsatzsteuer. Da unklar ist, ob eine positive Entscheidung über ein NUB-Entgelt vorliegen wird und ggf. in welcher Höhe das NUB-Entgelt liegen wird, ist eine Bewertung der Angaben des pU zum NUB-Entgelt zum jetzigen Zeitpunkt nicht möglich.

### **3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen**

Für ambulante Behandlungen verzichtet der pU darauf, zusätzliche GKV-Leistungen darzustellen. Er begründet dies damit, dass deren Häufigkeit unklar sei. Dies trifft jedoch nicht auf alle GKV-Leistungen zu. Beispielsweise fallen für jede ambulante Behandlung – in der Konsolidierung bei maximal 2 Zyklen zu je 2 Tagen – Kosten für die Herstellung parenteraler Lösungen mit Zytostatika nach Hilfstaxe sowie Kosten für die praxisklinische Betreuung an. Ambulant entstehende Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sowie für die Herstellung parenteraler Lösungen nach Hilfstaxe vernachlässigt der pU somit.

Für stationäre Behandlungen verzichtet der pU auf die Darstellung der Kosten zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen. Er gibt an, dass sie über den stationären Aufenthalt im Rahmen der jeweiligen DRG vergütet werden. Dies ist plausibel.

### **3.2.5 Jahrestherapiekosten**

Der pU stellt die Therapiekosten – bestehend aus ausschließlich Arzneimittelkosten – pro Patientin bzw. Patient und Induktions- bzw. Konsolidierungszyklus dar. Eine Summierung zu Jahrestherapiekosten nimmt der pU nicht vor.

### **Ambulante Behandlungen**

Für Induktionszyklen stellt der pU keine Kosten für ambulante Behandlungen dar. Er argumentiert, dass die Induktionstherapie in Deutschland immer im Rahmen eines stationären

Aufenthalts erbracht werde. Zwar ist beispielsweise der Fachinformation von Daunorubicin [15] die Notwendigkeit eines stationären Aufenthalts zu entnehmen. Die Fachinformation von liposomalem Daunorubicin und Cytarabin [2] schließt jedoch nicht aus, dass die Induktionstherapie auch ambulant erfolgen könnte, da der Fachinformation die Notwendigkeit eines stationären Aufenthalts nicht zu entnehmen ist.

Je Konsolidierungszyklus gibt der pU pro Patientin bzw. Patient im Fall einer ambulanten Behandlung Kosten von 29 345,84 € an. Dabei handelt es sich um Arzneimittelkosten, die im Vergleich zu Angaben in der Lauer-Taxe überschätzt sind (siehe Abschnitt 3.2.3). Es fallen außerdem Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und für die Herstellung parenteraler Lösungen nach Hilfstaxe an, die der pU nicht berücksichtigt (siehe Abschnitt 3.2.4).

### **Stationäre Behandlungen**

Für ausschließlich stationäre Behandlungen stellt der pU je Zyklus die Arzneimittelkosten pro Patientin bzw. Patient unter Annahme der Erstattung als NUB bei einem Packungspreis von 7497,00 € dar (siehe Tabelle 3 in Abschnitt 4.4). Eine Bewertung dieser Angaben ist zum jetzigen Zeitpunkt nicht möglich (siehe Abschnitt 3.2.3). Bis zu einer Vereinbarung zu einem NUB-Entgelt erfolgt die Finanzierung prinzipiell aus stationären Fallpauschalen.

#### **3.2.6 Versorgungsanteile**

Der pU nennt Kontraindikationen gemäß der Fachinformation [2]. Jedoch schätzt er die Anteile der Patientinnen und Patienten, bei denen Kontraindikationen vorliegen, als gering ein.

Der pU gibt an, über den Anteil der Patientinnen und Patienten, die einer Gabe von liposomalem Daunorubicin und Cytarabin nicht zustimmen, ließe sich keine Aussage treffen. Falls Patientinnen und Patienten mit Mutation der Feline-McDonough-Sarcoma(FMS)-ähnlichen Tyrosinkinase 3 eine Behandlung mit Midostaurin bevorzugen, würde sich laut pU die Anzahl der Patientinnen und Patienten von 509 auf 436 (untere Grenze: 264) reduzieren.

### **3.3 Konsequenzen für die Bewertung**

Die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist unterschätzt. Die vom pU in Schritt 3 angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten vor Abzug derjenigen, die aus seiner Sicht nicht für die Behandlung mit liposomalem Daunorubicin und Cytarabin geeignet sind, ist in der Größenordnung plausibel. Zum Abzug veranschlagt der pU einen Anteil an Patientinnen und Patienten, die in der AMLSG-BiO-Studie eine intensive Chemotherapie erhalten haben. Diese Einschränkung der Zielpopulation ist aus der Fachinformation nicht ableitbar [2].

Der pU stellt die Therapiekosten – bestehend aus ausschließlich Arzneimittelkosten – pro Patientin bzw. Patient und Induktions- bzw. Konsolidierungszyklus dar. Eine Summierung zu Jahrestherapiekosten nimmt der pU nicht vor.

Für ambulante Behandlungen gibt der pU Therapiekosten ausschließlich je Konsolidierungszyklus an. Dabei handelt es sich um Arzneimittelkosten, die im Vergleich zu Angaben in der Lauer-Taxe überschätzt sind. Es fallen außerdem Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und für die Herstellung parenteraler Lösungen nach Hilfstaxe an, die der pU nicht berücksichtigt.

Für stationäre Behandlungen gibt der pU je Zyklus die Arzneimittelkosten unter Annahme der künftigen Erstattung als NUB an. Eine Bewertung dieser Angaben ist zum jetzigen Zeitpunkt nicht möglich, da unklar ist, ob eine positive Entscheidung über ein NUB-Entgelt vorliegen wird und ggf. in welcher Höhe das NUB-Entgelt liegen wird. Bis zu einer Vereinbarung zu einem NUB-Entgelt erfolgt die Finanzierung prinzipiell aus stationären Fallpauschalen.

## 4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

### 4.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

Liposomales Daunorubicin und Cytarabin ist indiziert zur Behandlung von Erwachsenen mit neu diagnostizierter t-AML oder AML-MRC.

### 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 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

| Bezeichnung der Therapie   | Bezeichnung der Patientengruppe                        | Anzahl der Patientinnen und Patienten <sup>a</sup> | Kommentar   |
|--|--|--|---|
| liposomales Daunorubicin und Cytarabin   | Erwachsene mit neu diagnostizierter t-AML oder AML-MRC | 308–509  | <p>Die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist unterschätzt. Der pU schränkt sie auf Patientinnen und Patienten mit Eignung für eine intensive Chemotherapie ein. Diese Einschränkung der Zielpopulation ist aus der Fachinformation nicht ableitbar [2].</p> <p>Die vom pU in Schritt 3 angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten (433–716) vor Abzug derjenigen, die aus seiner Sicht nicht für die Behandlung mit liposomalem Daunorubicin und Cytarabin geeignet sind, ist in der Größenordnung plausibel.</p> |
| <p>a: Angaben des pU<br/>           AML: akute myeloische Leukämie; AML-MRC: AML mit myelodysplastischen Veränderungen;<br/>           GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; t-AML: therapiebedingte AML</p> |  |  |   |

#### 4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 3: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel pro Patientin bzw. Patient

| Bezeichnung der Therapie  | Bezeichnung der Patientengruppe                        | Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in € | Kommentar   |
|---|--|--|---|
| liposomales Daunorubicin und Cytarabin  | Erwachsene mit neu diagnostizierter t-AML oder AML-MRC | ambulante Behandlungen:                              |   |
|   |  | Induktionszyklen: k. A.                              | Laut pU wird die Induktionstherapie im Rahmen eines stationären Aufenthalts erbracht, sodass er keine Kosten für ambulante Behandlungen angibt. Es ist zu beachten, dass der Fachinformation [2] nicht explizit zu entnehmen ist, dass in jedem Fall ein stationärer Aufenthalt erforderlich wäre.  |
|   |  | je Konsolidierungszyklus <sup>b</sup> : 29 345,84    | Im Vergleich zu Angaben in der Lauer-Taxe sind die vom pU angegebenen Arzneimittelkosten überschätzt. Es fallen außerdem Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und für die Herstellung parenteraler Lösungen nach Hilfstaxe an, die der pU nicht berücksichtigt.  |
|   |  | stationäre Behandlungen:                             | Die Angaben des pU basieren auf seiner Annahme der künftigen Erstattung als NUB. Eine Bewertung dieser Angaben ist zum jetzigen Zeitpunkt nicht möglich, da unklar ist, ob eine positive Entscheidung über ein NUB-Entgelt vorliegen wird und ggf. in welcher Höhe das NUB-Entgelt liegen wird. Bis zu einer Vereinbarung zu einem NUB-Entgelt erfolgt die Finanzierung prinzipiell aus stationären Fallpauschalen. |
| 1. Induktionszyklus: 44 982,00  |  |  |   |
|   |  | je weiterem Zyklus <sup>c</sup> : 29 988,00          |   |
| <p>a: Angaben des pU. Der pU stellt die Therapiekosten – bestehend aus ausschließlich Arzneimittelkosten – pro Induktions- bzw. Konsolidierungszyklus dar. Eine Summierung zu Jahrestherapiekosten nimmt der pU nicht vor.</p> <p>b: ggf. 1 bis 2 Konsolidierungszyklen</p> <p>c: ggf. 2. Induktionszyklus und ggf. 1 bis 2 Konsolidierungszyklen</p> <p>AML: akute myeloische Leukämie; AML-MRC: AML mit myelodysplastischen Veränderungen; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; k. A.: keine Angaben; NUB: neue Untersuchungs- und Behandlungsmethode; pU: pharmazeutischer Unternehmer; t-AML: therapiebedingte AML</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 ggf. bibliografische Angaben fehlen.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/42/>.
2. Jazz Pharmaceuticals. Vyxeos 44 mg/100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. 08.2018 [Zugriff: 19.09.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
3. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (Ed). Krebs in Deutschland 2013/2014. Berlin: RKI; 2017. URL: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/kid\\_2017/krebs\\_in\\_deutschland\\_2017.pdf;jsessionid=03C1659DC5AD782285C595D8F5ABDFFA.2\\_cid298?\\_blob=publicationFile](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2017/krebs_in_deutschland_2017.pdf;jsessionid=03C1659DC5AD782285C595D8F5ABDFFA.2_cid298?_blob=publicationFile).
4. Robert Koch-Institut. Gesonderte Auswertung zur Population der Hochrisiko-AML (auf Anfrage). 2018.
5. Fritz A, Percy C, Jack A, Shanmugaratnam K, Sobin L, Parkin DM et al (Ed). International classification of diseases for oncology (ICD-O): 3rd edition, 1st revision. Genf: World Health Organization; 2013. URL: [http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/96612/9789241548496\\_eng.pdf?sequence=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/96612/9789241548496_eng.pdf?sequence=1).
6. Nagel G, Weber D, Fromm E, Erhardt S, Lubbert M, Fiedler W 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.
7. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage [online]. [Zugriff: 12.09.2018]. URL: [http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage\\_stufe1\\_node.html](http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html).
8. Deutsches Register für Stammzelltransplantationen. Jahresbericht 2016 [online]. 2016 [Zugriff: 13.08.2018]. URL: <http://www.drst.de/download/jb2016.pdf>.
9. Renaud L, Nibourel O, Berthon C, Roumier C, Rodriguez C, Frimat C et al. De novo and secondary acute myeloid leukemia, real world data on outcomes from the French Nord-Pas-De-Calais Picardie Acute Myeloid Leukemia Observatory. *Blood* 2016; 128(22): 4013.
10. Roman E, Smith A, Appleton S, Crouch S, Kelly R, Kinsey S 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: 186-198.
11. Pfizer. Mylotarg 5 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. 07.2018 [Zugriff: 15.10.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

12. Novartis Pharma. Rydapt 25 mg Weichkapseln: Fachinformation [online]. 04.2018 [Zugriff: 15.10.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

13. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus: Fragen zur Gesundheit; Körpermaße der Bevölkerung; 2013 [online]. 05.11.2014 [Zugriff: 04.05.2017]. URL: [https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003139004.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003139004.pdf?__blob=publicationFile).

14. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus: Fragen zur Gesundheit; Körpermaße der Bevölkerung; 2017 [online]. 02.08.2018 [Zugriff: 12.09.2018]. URL: [https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003179004.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003179004.pdf?__blob=publicationFile).

15. Pfizer. Daunoblastin: Fachinformation [online]. 08.2018 [Zugriff: 19.11.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.