

Prof. Dr. med. Michael Hallek  
Geschäftsführender Vorsitzender  
Prof. Dr. med. Carsten Bokemeyer  
Vorsitzender  
Prof. Dr. med. Diana Lüftner  
Mitglied im Vorstand  
Prof. Dr. med. Florian Weißinger  
Mitglied im Vorstand

DGHO e.V. • Alexanderplatz 1 • 10178 Berlin

## **Gemeinsamer Bundesausschuss**

Wegelystr. 8

10623 Berlin

Alexanderplatz 1 • 10178 Berlin  
Tel.: 030 27876089-0  
Fax: 030 27876089-18  
info@dgho.de

24. Dezember 2018

### **Stellungnahme zur**

**Nutzenbewertung des G-BA von Arzneimitteln für seltene Erkrankungen gemäß § 35a SGB V**

## **Gemtuzumab Ozogamicin**

**veröffentlicht am 3. Dezember 2018**

**Vorgangsnummer 2018-09-01-D-380**

**IQWiG Bericht Nr. 680**

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Gemtuzumab Ozogamicin (Mylotarg®)
  4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
  4. 2. Studien
  4. 3. Endpunkte
    4. 3. 1. Mortalität
    4. 3. 2. Morbidität
      4. 3. 2. 1. Ereignisfreie Überlebenszeit
      4. 3. 2. 2. Remissionsrate
      4. 3. 2. 3. Lebensqualität
      4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen
  5. Bericht des IQWiG
  6. Ausmaß des Zusatznutzens
  7. Literatur

---

**Geschäftsführender Vorsitzender**

Prof. Dr. med. Michael Hallek

**Vorsitzender**

Prof. Dr. med. Carsten Bokemeyer

**Mitglied im Vorstand**

Prof. Dr. med. Diana Lüftner

**Mitglied im Vorstand**

Prof. Dr. med. Florian Weißinger

Amtsgericht Charlottenburg • Registernummer 95 VR 25553 Nz • Steuer-Nr. 1127/027/37906 • USt-IdNr. DE263662397

Postgiroamt Karlsruhe • BLZ 660 100 75 • Konto 138 232 754

IBAN DE33 6601 0075 0138 2327 54 • BIC PBNKDEFF

info@dgho.de • www.dgho.de

## 1. Zusammenfassung

Dies ist die dritte frühe Nutzenbewertung eines neuen Arzneimittels zur Therapie der neudiagnostizierten akuten myeloischen Leukämie (AML). Gemtuzumab Ozogamicin (Mylotarg®) ist ein Antikörper-Konjugat. Es ist zugelassen für die Erstlinientherapie von Patienten mit AML  $\geq 15$  Jahre, in Kombination mit Cytarabin und Daunorubicin. Der G-BA hat aufgrund des Orphan-Drug-Status den Bericht selbst erstellt. Einen Überblick über die Subgruppen und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.

**Tabelle 1: Vorschläge zum Zusatznutzen von Gemtuzumab Ozogamicin**

Subgruppe	ZVT	pU		G-BA	
		Zusatznutzen	Ergebnis-Sicherheit	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit
Akute Myeloische Leukämie	-	nicht quantifizierbar	-	-	-

Legende: pU – pharmazeutischer Unternehmer, ZVT – zweckmäßige Vergleichstherapie

Unsere Anmerkungen sind:

- Basis der frühen Nutzenbewertung von Gemtuzumab Ozogamicin (GO) bei der AML ist ALFA-0701, eine multizentrische, in Frankreich durchgeführte, offene Phase-III-Studie bei Patienten im Alter zwischen 50-70 Jahren. Die verfügbare Datenlage zur Wirksamkeit von Gemtuzumab Ozogamicin in der Erstlinientherapie der AML ist sehr viel größer mit mehr als 10 randomisierten Studien.
- In der Zulassungsstudie führte Gemtuzumab Ozogamicin (GO) in Kombination mit Cytarabin/Daunorubicin in der Induktions- und der Konsolidierungstherapie zu einer signifikanten Verlängerung des ereignisfreien Überlebens sowie zu einer numerischen, aber statistisch nicht signifikanten Verbesserung der Remissionsrate und der medianen Gesamtüberlebenszeit. Die Rate allogener Stammzelltransplantationen im weiteren Krankheitsverlauf war im Kontrollarm signifikant höher als im GO-Arm.
- Die Rate schwerer Nebenwirkungen ist unter Gemtuzumab Ozogamicin erhöht. Im Vordergrund stehen längere Neutro- und Thrombozytopenien sowie eine erhöhte Blutungsrate.
- Daten zur Lebensqualität wurden nicht erhoben.

Gemtuzumab Ozogamicin hat inzwischen eine 20jährige Geschichte in der Therapie der AML. Zur Wirksamkeit von Gemtuzumab Ozogamicin liegen Ergebnisse zahlreicher, randomisierter Studien vor. Sie zeigen uneinheitliche Ergebnisse. Ein in Metaanalysen erkennbarer Vorteil für Patienten in der Günstig-Risiko-Gruppe, definiert über die balancierten zytogenetischen Veränderungen t(8;21) und inv(16) lässt sich nicht aus der Zulassungsstudie ableiten, da diese Patientengruppe in der Studie deutlich unterrepräsentiert war. Patienten mit ungünstigem zytogenetischen Risiko profitieren nicht von der Therapie mit Gemtuzumab Ozogamicin.

## 2. Einleitung

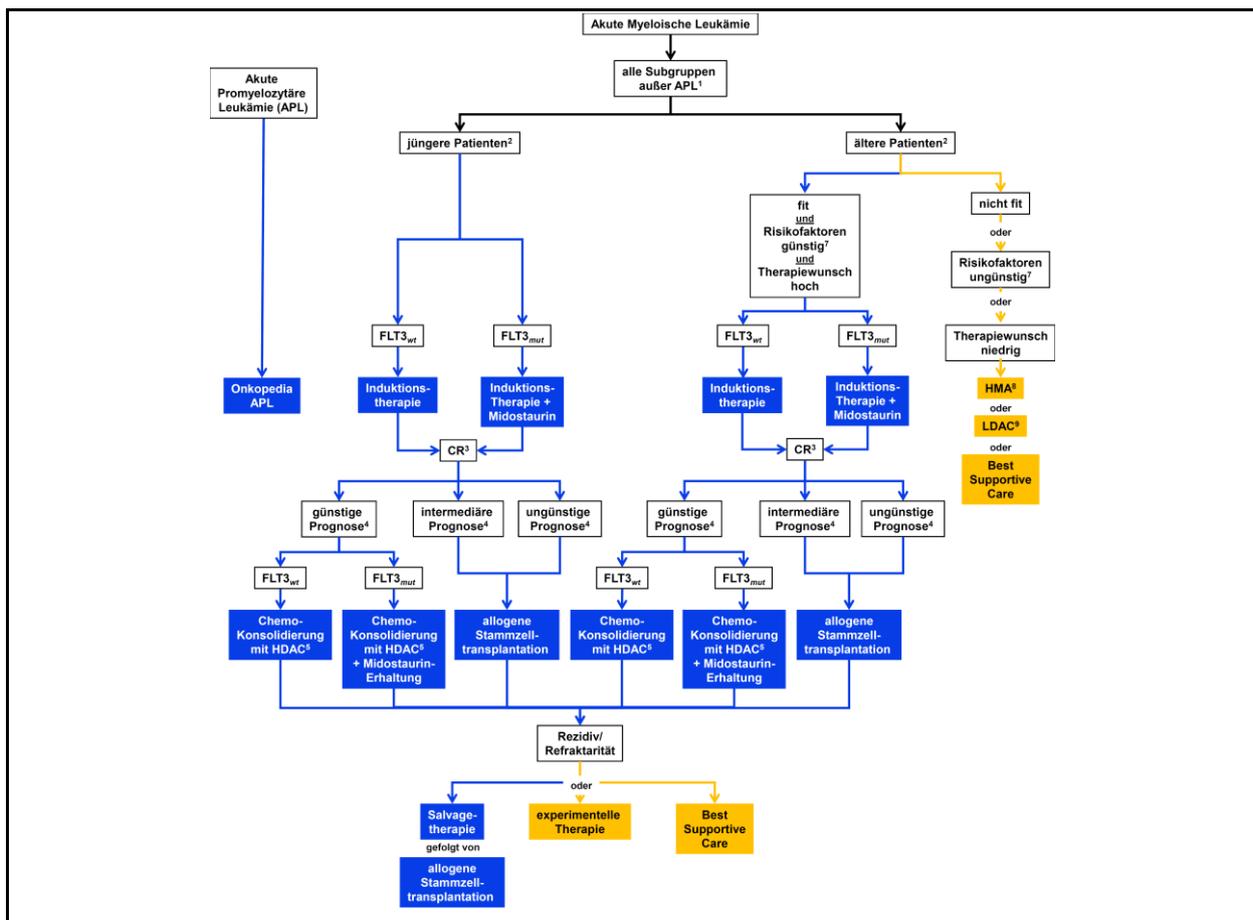
Die Akute Myeloische Leukämie (AML) ist eine biologisch heterogene Erkrankung, die unbehandelt in kurzer Zeit zum Tod führt. Die Inzidenz steigt mit dem Alter an. Die Unterteilung der AML erfolgt nach der WHO-Klassifikation anhand mikroskopischer, zytogenetischer und molekulargenetischer Charakteristika [1, 2]. Therapieentscheidungen werden nach dem einzelnen Patienten und seiner Krankheitsbiologie ausgerichtet. Therapieentscheidungen werden an der Krankheitsbiologie und dem chronologischen

sowie biologischen Alter des Patienten und den vorliegenden Begleiterkrankungen ausgerichtet. Der Therapieanspruch ist bei allen intensiv behandelten Patienten kurativ, unabhängig vom Alter.

### 3. Stand des Wissens

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

**Abbildung 1: Therapie – Algorithmus der AML [1]**



Legende: → kurative Therapie; → palliative Therapie;

<sup>1</sup> APL – Akute Promyelozytäre Leukämie

<sup>2</sup> jüngere Patienten – biologisches Alter  $\leq$ 60-65 Jahre

<sup>3</sup> CR – komplette Remission

<sup>4</sup> Prognose – nach den Kriterien des European Leukemia Network (ELN)

<sup>5</sup> HDAC – hochdosiertes Ara-C; IDAC – intermediär dosiertes Ara-C

<sup>6</sup> IDAC – intermediär dosiertes Ara-C

<sup>7</sup> prognostisch relevante Risikofaktoren und AML Score, siehe [Kapitel 6. 1. 1. 2.](#)

<sup>8</sup> HMA – hypomethylierende Substanzen

<sup>9</sup> LDAC – intermediär dosiertes Ara-C

In diesen Algorithmus ist der Multikinase-Inhibitor Midostaurin bei Patienten mit der prognostisch ungünstigen genetischen Veränderung einer internen Tandemduplikationen im *FLT3*-Gen (*FLT3* ITD) bereits integriert.

Gemtuzumab Ozogamicin (GO) ist ein Konjugat aus einem Anti-CD33-Antikörper und dem Zytotoxin Calicheamicin. Es wurde nach initialer FDA-Zulassung in der Monotherapie im Jahr 2000 auf Grund von späteren Hinweisen für eine signifikante Toxizitätssteigerung in Kombination mit Standard-Chemotherapie bei jüngeren AML-Patienten mit einer Einmalgabe in einer Dosis von 6mg/m<sup>2</sup> [9] im Jahr 2010 vom Markt genommen. Im Vordergrund standen hepatische Toxizität und langdauernde Zytopenien. Diese Sicherheitsbedenken führten im Jahr 2008 auch dazu, dass die EMA keine Zulassung für Gemtuzumab Ozogamicin erteilte.

Seitdem wurde das Dosierungsschema von Gemtuzumab Ozogamicin modifiziert mit einer Begrenzung der Dosis auf 3mg/m<sup>2</sup>. Im Rahmen der ALFA0701 Studie wurde darüber hinaus die Absolutdosis pro Applikation auf 5mg begrenzt. Die Gabe wird jetzt auf 3 intravenöse Infusionen innerhalb von 1 Woche verteilt. Daten randomisierter Studien zu Gemtuzumab Ozogamicin sind in [Tabelle 2](#) zusammengefasst. Diese Studien setzen GO in der Kombination mit einer Standard-Chemotherapie ein – d.h. GO ersetzt nicht Komponenten der Chemotherapie (wie das Anthrazyklin) sondern intensiviert die Standard Therapie.

**Tabelle 2: Gemtuzumab Ozogamicin in der Erstlinientherapie der Akuten Myeloischen Leukämie**

Studie	Patientenpopulation	Kontrolle	Neue Therapie	N <sup>1</sup>	CRR <sup>2</sup> (OR <sup>3</sup> )	EFÜ <sup>4</sup> (HR <sup>3</sup> )	ÜL <sup>5</sup> (HR <sup>3</sup> )
AAML 0531, 2014 [10]	0 – 29 Jahre	DAE	DAE + GO <sup>6</sup> 3mg/m <sup>2</sup>	1022	85 vs 88 <sup>7</sup> n. s. <sup>9</sup>	46,9 vs 53,1 <sup>10</sup> 0,83 <sup>8</sup> p = 0,04	65,4 vs 69,4 <sup>10</sup> 0,91 n.s.
ALFA-0701, 2012, 2018 [11, 12]	50–70 Jahre	DA	DA + GO 3mg/m <sup>2</sup>	271	69,9 vs 70,4 n. s.	9,5 vs 17,3 0,56 p = 0,0002	21,8 vs 27,5 0,81 <sup>7</sup> n. s.
AMLG 09-09, 2018 [13]	≥18 Jahre, NPM1 mut	ICE/ATRA	ICE/ATRA + GO 3mg/m <sup>2</sup>	588	88,8 vs 85,5 n. s.	44,4 vs 52,3 <sup>11</sup> 0,80 p = 0,05	
EORTC GIMEMA AML- 17, 2013 [14]	61-75 Jahre	MCE	MCE + GO 6mg/m <sup>2</sup>	472	49 vs 45 <sup>6</sup> n. s.	1,08 n. s.	10,0 vs 7,1 1,2 p = 0,07

EORTC GIMEMA AML- 19 , 2016 [15]	≥61 Jahre	BSC	GO 6mg/m <sup>2</sup>	237	? vs 27		3,6 vs 4,9 0,69 p = 0,005
GOELAMS AML IR 2011 [16]	18-60 Jahre, interme- diäres Risiko	DA	DA + GO 6mg/m <sup>2</sup>	238	86,5 vs 91,6 n. s.	33 vs 51 <sup>10</sup> n. s.	46 vs 53 <sup>10</sup> n.s.
LRF AML 14 NCRI AML-17, 2013 [17]	nicht geeig- net für in- tensive Chemothe- rapie	LDAC	LDAC + GO 5mg	495	17 vs 30 0,48 p = 0,048		25 vs 27 <sup>12</sup> 0,99 n. s.
MRC AML-15, 2011 [18]	geeignet für intensive Chemothe- rapie	DA/ADE/Ida FLAG	DA/ADE/Id aFLAG + GO 3mg/m <sup>2</sup>	1113	87 vs 85 n. s.		41 vs 43 <sup>12</sup> 0,92 n. s.
MRC, 2012 [19]	>60 Jahre	DA/DClo + GO	DA/DClo + GO 3mg/m <sup>2</sup>	1115	68 vs 70 0,88 n. s.		20 vs 25 <sup>10</sup> 0,87 p = 0,05
NCRI AML-17, 2016 [20]	geeignet für intensive Chemothe- rapie	DA/ADE + GO 3mg/m <sup>2</sup>	DA/ADE + GO 6mg/m <sup>2</sup>	788	89 vs 86 1,34 n. s.		50 vs 47 <sup>11</sup> 1,10 n. s.
SWOG S0106, 2013 [9],	18-60 Jahre	DA	DA + GO 6mg/m <sup>2</sup>	595	70 vs 69 n. s.		46 vs 50 <sup>12</sup> n.s.
Metaanalyse, 2014 [21]	geeignet für intensive Chemothe- rapie	DA/ADE + GO 3mg/m <sup>2</sup>	DA/ADE + GO 6mg/m <sup>2</sup>	3325	0,91 n. s.		0,90 <sup>12</sup> p = 0,01
	günstiges Risiko						0,47 <sup>12</sup> p = 0,0006
	intermediä- res Risiko						0,84 <sup>12</sup> p = 0,005

<sup>1</sup> N – Anzahl Patienten; <sup>2</sup> CRR – Rate kompletter Remissionen einschl. kompletter Remissionen mit unvollständiger Regeneration des peripheren Blutbildes, in %; <sup>3</sup> HR - Hazard Ratio, ggf. OR – Odds Ratio; <sup>4</sup> EFÜ – ereignisfreies Überleben nach 5 Jahren, in Monaten; <sup>5</sup> ÜL – Gesamtüberlebenszeit, in Monaten, ggf. Überlebensrate in %; <sup>6</sup> Therapie: A - Cytarabin, ATRA – Alltransretinolsäure, Clo – Clofarabin, E – Etoposid, GO – Gemtuzumab Ozogamicin, LDAC – niedrig dosiertes Cytarabin, M – Mitoxantron, <sup>7</sup> **Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie**; <sup>8</sup> **Hazard Ratio für Neue Therapie**; <sup>9</sup> n. s. – nicht signifikant; <sup>10</sup> Rate nach 3 Jahren; <sup>11</sup> Rate nach 2 Jahren; <sup>12</sup> Rate nach 5 Jahren;

Gemtuzumab Ozogamicin wurde von der FDA im September 2017, von der EMA im August 2018 zugelassen.

#### **4. Dossier und Bewertung von Gemtuzumab Ozogamicin**

##### **4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Aufgrund des Orphan-Drug-Status hat der G-BA keine zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Im klinischen Alltag ist folgender Vergleich sinnvoll:

- FLT3 Wildtyp: Induktionstherapie mit Cytarabin + Daunorubicin (7+3 Schema)
- FLT3 Mutation: Induktionstherapie mit Cytarabin + Daunorubicin (7+3 Schema) in Kombination mit Midostaurin

##### **4. 2. Studien**

Grundlage der Nutzenbewertung ist ALFA-0701, eine multizentrische, randomisierte, in Frankreich durchgeführte Phase-III-Studie. Die Rekrutierung erfolgte zwischen 1/2008 und 11/2010. In die Studie wurden 278 Patienten im Alter von 50-70 Jahren aufgenommen, für die Zulassung wurden die Ergebnisse von 271 Patienten ausgewertet. Gemtuzumab Ozogamicin wurde im Rahmen von ALFA-0701 im ersten Induktionskurs an den Tagen 1, 4, und 7 sowie in den Konsolidierungskursen 1 und 2 jeweils am Tag 1 gegeben.

Datenschnitt für das Dossier war der 30. April 2013. Deutsche Zentren waren an ALFA-0701 nicht beteiligt. Die Daten wurden in Peer-Review-Journals publiziert [11, 12].

##### **4. 3. Endpunkte**

###### **4. 3. 1. Mortalität - Gesamtüberleben**

Die Gesamtüberlebenszeit und das ereignisfreie Überleben (EFÜ) sind sinnvolle primäre Endpunkte bei Patienten mit akuter myeloischer Leukämie. Bei der Gesamtüberlebenszeit sind die mediane Überlebenszeit, vor allem aber die Rate von Langzeitüberlebenden nach 5 Jahren relevant. Gemtuzumab Ozogamicin führt zu einer Verlängerung der medianen Gesamtüberlebenszeit von 5,7 Monaten. Dieser numerische Unterschied war statistisch nicht signifikant. Die Überlebensrate nach 60 Monaten liegt im GO-Arm höher als in der Kontrolle, der Unterschied wird im Dossier nicht quantifiziert.

Im GO-Arm erhielten 23,7% der Patienten eine allogene Stammzelltransplantation im weiteren Krankheitsverlauf, im Kontrollarm waren es 38,2%.

###### **4. 3. 2. Morbidität**

###### **4. 3. 2. 1. Ereignisfreies Überleben**

Das ereignisfreie Überleben bezieht nicht nur das Rezidiv, sondern auch das primäre Therapieversagen (das fehlende Erreichen einer hämatologischen kompletten Remission nach Standard-Chemotherapie) und den Tod z. B. aufgrund von Komplikationen mit in die Berechnung ein. Sowohl Rezidiv als auch primäres Therapieversagen sind für Patienten relevante Ereignisse, da sie eine Verlängerung und Intensivierung der Chemotherapie nach sich ziehen und darüber hinaus im Therapieverlauf eine allogene Blutstammzelltransplantation wahrscheinlich machen. Gemtuzumab Ozogamicin führt zu einer signifikanten Verlängerung der medianen ereignisfreien Überlebenszeit um 5,7 Monate.

#### 4. 3. 2. 2. Remissionsrate

Die Rate kompletter Remissionen liegt im Gemtuzumab Ozogamicin-Arm numerisch etwas, aber nicht statistisch signifikant höher als im Kontroll-Arm.

#### 4. 3. 2. 3. Lebensqualität

Daten zur Lebensqualität wurden nicht erhoben. Zum Zeitpunkt des Designs dieser Studie in den Jahren 2006 – 2008 gehörten Erhebungen der Lebensqualität nicht flächendeckend zum Studienstandard.

#### 4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen

Im Vordergrund steht die hämatologische Toxizität. Die Dauer der Neutropenie war in beiden Konsolidierungen signifikant länger unter GO als im Kontrollarm, die Dauer der Thrombozytopenie im CTCAE Grad 3/4 war in allen in drei Therapiekursen signifikant länger. Auch die Blutungsrate war unter GO erhöht. Insgesamt war die Rate von schweren Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 unter GO höher, allerdings nicht die Rate Therapie-assoziiertes Todesfälle. Bei 31,3% der Patienten führte Nebenwirkungen zum Abbruch der GO-Gabe bzw. zum Verzicht auf die GO-Therapie in der Konsolidierung. Anders als bei höherdosierten GO Therapien der Vergangenheit trat unter dem in ALFA-0701 gewählten Therapieschema keine signifikante Erhöhung der VOD Rate (veno-occlusive disease) auf.

Die Nebenwirkungen waren vor allem hämatologisch. Die Dauer der Neutropenie war in beiden Konsolidierungen signifikant länger unter GO als im Kontrollarm, die Dauer der Thrombozytopenie im CTCAE Grad 3/4 war in allen in drei Therapiekursen signifikant länger. Auch die Blutungsrate war unter GO erhöht. Insgesamt war die Rate von schweren Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 unter GO höher, allerdings nicht die Rate Therapie-assoziiertes Todesfälle. Bei 31,3% der Patienten führten Nebenwirkungen zum Abbruch der GO-Gabe bzw. zum Verzicht auf die GO-Therapie in der Konsolidierung. Schwere Hepatotoxizität war unter dem in ALFA-0701 gewählten Therapieschema nicht auf. Die Rate von Patienten mit Venocclusive Disease.

### 5. Bericht des G-BA

Der Bericht des G-BA ist detailliert. Die Parameter ereignisfreies Überleben und Ansprechraten werden nicht ausgewertet, sie fehlen auch in der zusammenfassenden Darstellung.

### 6. Ausmaß des Zusatznutzens

Gemtuzumab Ozogamicin hat inzwischen eine 20jährige Geschichte in der Therapie der AML. Die Bindung eines wirksamen Toxins an einen Antikörper gegen das ubiquitär auf myeloischen Blasten exprimierte CD33 ist ein attraktives Therapiekonzept.

Zur Wirksamkeit von Gemtuzumab Ozogamicin liegen Ergebnisse mehrerer, randomisierter Studien vor. Sie zeigen uneinheitliche Ergebnisse. Aus Metaanalysen [21, 22, 23, 24] lassen sich folgende Trends ablesen: Die Hinzunahme von GO zur Chemotherapie reduziert die Rezidivrate und verlängert das rezidivfreie Überleben signifikant über alle AML-Subgruppen. Dieser positive Effekt ist nicht altersabhängig und auch nicht mit krankheits- oder patientenspezifischen Charakteristika assoziiert – mit einer wichtigen Ausnahme: Die zytogenetische Risikogruppe bestimmt das Ausmaß der Wirksamkeit. So ist der größte positive Effekt in der Günstig-Risiko-Gruppe zu beobachten – er ist so stark, dass auch das Gesamtüberleben dadurch signifikant verlängert wird. Dies scheint in geringerem Maße auch die intermediäre Risikogruppe zu betreffen, während Patienten mit Hochrisiko-Zytogenetik nicht von GO profitieren. Der GO-Effekt scheint durch die primäre Induktion zu entstehen, obgleich die morphologische CR-Rate durch GO nicht erhöht wird. Höhere Dosen sind offenbar nicht wirkungsvoller als niedrigere, wobei sie zu mehr Toxizität führen [9, 20, 21].

Die Ergebnisse der ALFA-0701-Studie belegen die antileukämische Wirksamkeit von Gemtuzumab Ozogamicin in Kombination mit Standard-Chemotherapie. Angesichts fehlender Unterschiede in den primären Remissionsraten und Frühsterblichkeit ist der signifikante Vorteil im EFÜ in erster Linie auf die Reduktion der Rezidivwahrscheinlichkeit zurückzuführen. Ein verhindertes Rezidiv bedeutet für AML-Patienten die Vermeidung einer potentiell lebensbedrohlichen Rezidivtherapie und allogenen Stammzelltransplantation und ist insofern ein bedeutender klinischer Endpunkt. Der Vorteil im ereignisfreien Überleben setzt sich in der ALFA0701 nicht in eine signifikante Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit um. Hierfür können mehrere Gründe als ursächlich angesehen werden:

1. Die deutlich höhere Rate allogener Stammzelltransplantationen im Kontrollarm.
2. Die Möglichkeit einer potentiell kurativen Rezidivtherapie mit Gemtuzumab Ozogamicin, so dass nicht jedes Rezidiv mit einem konsekutiven Tod assoziiert ist. Auf Grund dieser Konstellation ist ein Überlebensvorteil durch die Primärtherapie schwer darstellbar. Studienpatienten im Kontrollarm der ALFA0701 Studie hatten im Rezidiv die Möglichkeit, Gemtuzumab Ozogamicin als Rezidivtherapie zu erhalten, was den Effekt der initialen Randomisation auf das Gesamtüberleben abgeschwächt haben könnte.
3. Die erforderliche Patientenzahl der ALFA0701 ist auf einen Unterschied für den primären Endpunkt der Studie EFÜ berechnet worden. Die Studie war nicht für den Nachweis einer Differenz im Gesamtüberleben angelegt und gewertet.

Der in den Metaanalysen erkennbare Vorteil für Patienten in der Günstig-Risiko-Zytogenetik-Gruppe lässt sich nicht aus der ALFA0701 Studie ableiten, wird durch ihre Ergebnisse aber auch nicht widerlegt. Grund ist die geringe Zahl an Patienten mit Günstigrisiko-Zytogenetik in der ALFA0701 Studie von nur 3,3%. Der in Metaanalysen gezeigte günstige Effekt von Gemtuzumab Ozogamicin auch in der Intermediärrisiko-Gruppe wird durch die ALFA0701-Studie bekräftigt, da die Mehrzahl der eingeschlossenen Patienten der intermediären Risikogruppe angehörten.

Konstatiert man die vergleichsweise niedrige Patientenzahl in der ALFA0701 als mögliche Ursache eines fehlenden statistisch signifikanten Überlebensvorteils durch den Einsatz von Gemtuzumab Ozogamicin in der Primärtherapie der AML, könnte die höhere Zahl von Patienten in den genannten Metaanalysen zur Beantwortung der Frage nach einem Effekt der Substanz hilfreich sein.

Die Meta-Analysen von Hills et al. [21] und Li et al. [22] weisen einen signifikanten Vorteil im Gesamtüberleben nach, wohingegen Kharfan-Dabaja et al. [23] und Loke et al. [24] einen Vorteil lediglich im rezidivfreien Überleben nachweisen. Aufgrund der verwendeten Methodik einer Individual Patient Data Metaanalyse ist die Arbeit von Hills et al. mit Nachweis eines signifikanten Vorteils im Gesamtüberleben im Vergleich zu den anderen Metaanalysen als die mit der höchsten Evidenz zu bewerten [21]. Darüber hinaus kommen alle genannten Publikationen zu dem Schluss, dass Gemtuzumab Ozogamicin das Rezidivrisiko signifikant senkt. Die Verhinderung eines Rezidivs ist ein für AML-Patienten bedeutsames therapeutisches Ziel, weshalb die Wirksamkeit von Gemtuzumab Ozogamicin in der Primärtherapie in fraktionierter Dosierung generell als günstig eingeschätzt wird.

Der Einsatz mit Standard-Chemotherapie wie in der ALFA0701-Studie geht nicht mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko einher. Trotzdem sollte im Falle der Kenntnis des genetischen Risikoprofils vor Therapiebeginn das Medikament Gemtuzumab Ozogamicin auf Grund seines Wirksamkeitsprofils den Patienten mit günstigem oder intermediärem Risikoprofil vorbehalten sein, da dem generell erhöhten Risiko für Thrombozytopenie, Blutungen und verzögerte Blutbildregeneration bei Patienten mit ungünstigem Risiko keine Steigerung des antileukämischen Effektes gegenübersteht.

## 7. Literatur

1. Röllig C et al.: Akute Myeloische Leukämie. [https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/akute-myeloische-leukaemie-aml/@\\_@view/html/index.html](https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/akute-myeloische-leukaemie-aml/@_@view/html/index.html)

2. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R et al.: The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 127:2391-2405, 2016. DOI: [10.1182/blood-2016-03-643544](https://doi.org/10.1182/blood-2016-03-643544)
3. Southam CM, Craver LF, Dargeon HW et al.: A study of the natural history of acute leukemia with special reference to the duration of the disease and the occurrence of remissions. *Cancer* January: 39-59, 1951. PMID: 14801771
4. Büchner T, Berdel WE, Wörmann B, et al.: Treatment of older patients with AML. *Crit Rev Oncol Hematol* 56:247-259, 2005. DOI: [10.1016/j.critrevonc.2004.09.010](https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2004.09.010)
5. Shah A, Andersson TM, Racht B et al.: Survival and cure of acute myeloid leukaemia in England, 1971-2006: a population-based study. *Br J Haematol* 162:509-516, 2013. DOI: [10.1111/bjh.12425](https://doi.org/10.1111/bjh.12425)
6. Thein MS, Ershler WB, Jemal A et al.: Outcome of older patients with acute myeloid leukemia: an analysis of SEER data over 3 decades. *Cancer* 119:2720-2727, 2013. DOI: [10.1002/cncr.28129](https://doi.org/10.1002/cncr.28129)
7. Juliusson G, Antunovic P, Derolf A, et al.: Age and acute myeloid leukemia: real world data on decision to treat and outcomes from the Swedish Acute Leukemia Registry. *Blood* 113:4179-4187, 2009. DOI: [10.1182/blood-2008-07-172007](https://doi.org/10.1182/blood-2008-07-172007)
8. Döhner H, Estey E, Grimwade D et al.: Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood* 129:424-447, 2017. DOI: [10.1182/blood-2016-08-733196](https://doi.org/10.1182/blood-2016-08-733196)
9. Petersdorf SH, Kopecky KJ, Slovak M et al.: A phase 3 study of gemtuzumab ozogamicin during induction and postconsolidation therapy in younger patients with acute myeloid leukemia. *Blood* 121:4854-4860, 2013. DOI: [10.1182/blood-2013-01-466706](https://doi.org/10.1182/blood-2013-01-466706)
10. Gamis AS, Alonzo TA, Meshinchi S et al.: Gemtuzumab ozogamicin in children and adolescents with de novo acute myeloid leukemia improves event-free survival by reducing relapse risk: results from the randomized phase III Children's Oncology Group trial AAML0531. *J Clin Oncol* 32:3021-3032, 2014. DOI: [10.1200/JCO.2014.55.3628](https://doi.org/10.1200/JCO.2014.55.3628)
11. Castaigne S, Pautas C, Terré C et al.: Effect of gemtuzumab ozogamicin on survival of adult patients with de-novo acute myeloid leukaemia (ALFA-0701): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet* 379:1508-1516, 2012. DOI: [10.1016/S0140-6736\(12\)60485-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60485-1)
12. Lambert J, Pautas C, Terré C et al.: Gemtuzumab ozogamicin for de novo acute myeloid leukemia: final efficacy and safety updates from the open-label, phase 3 ALFA-0701 trial. DOI: [10.3324/haematol.2018.188888](https://doi.org/10.3324/haematol.2018.188888)
13. Schlenk R, Paschka P, Krzykalla J et al.: Gemtuzumab Ozogamicin in *NPM1*-Mutated Acute Myeloid Leukemia (AML): Results from the Prospective Randomized AMLSG 09-09 Phase-III Study American Society of Hematology Annual Meeting, Abstract 81, 2018. <https://ash.confex.com/ash/2018/webprogram/Paper113442.html>
14. Amadori S, Suci S, Stasi R et al.: Sequential combination of gemtuzumab ozogamicin and standard chemotherapy in older patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia: results of a randomized phase III trial by the EORTC and GIMEMA consortium (AML-17). *J Clin Oncol* 34:972-979, 2013. DOI: [10.1200/JCO.2013.49.0771](https://doi.org/10.1200/JCO.2013.49.0771)
15. Amadori S, Suci S, Selleslag D et al.: Gemtuzumab Ozogamicin Versus Best Supportive Care in Older Patients With Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia Unsuitable for Intensive Chemotherapy: Results of the Randomized Phase III EORTC-GIMEMA AML-19 Trial. *J Clin Oncol* 34:972-979, 2016. DOI: [10.1200/JCO.2015.64.0060](https://doi.org/10.1200/JCO.2015.64.0060)
16. Delaunay J, Recher C, Pigneux A et al.: Addition of Gemtuzumab Ozogamycin to Chemotherapy Improves Event-Free Survival but Not Overall Survival of AML Patients with Intermediate Cytogenetics Not Eligible for Allogeneic Transplantation. Results of the GOELAMS AML 2006 IR Study.

- Blood 118:79, 2011. <http://www.bloodjournal.org/content/118/21/79>
17. Burnett AK, Hills RK, Hunter AE et al.: The addition of gemtuzumab ozogamicin to low-dose Ara-C improves remission rate but does not significantly prolong survival in older patients with acute myeloid leukaemia: results from the LRF AML14 and NCRI AML16 pick-a-winner comparison. Leukemia 27:75-81, 2013. DOI: [10.1038/leu.2012.229](https://doi.org/10.1038/leu.2012.229)
  18. Burnett AK, Russell NH; Hills RK et al.: Addition of gemtuzumab ozogamicin to induction chemotherapy improves survival in older patients with acute myeloid leukemia. J Clin Oncol 30:3924-3931, 2012. DOI: [10.1200/JCO.2012.42.2964](https://doi.org/10.1200/JCO.2012.42.2964)
  19. Burnett AK, Hills RK, Milligan D et al.: Identification of patients with acute myeloblastic leukemia who benefit from the addition of gemtuzumab ozogamicin: results of the MRC AML15 trial. J Clin Oncol 29:369-377, 2011. DOI: [10.1200/JCO.2010.31.4310](https://doi.org/10.1200/JCO.2010.31.4310)
  20. Burnett AK, Cavenagh J, Russell N et al.: Defining the dose of gemtuzumab ozogamicin in combination with induction chemotherapy in acute myeloid leukemia: a comparison of 3 mg/m<sup>2</sup> with 6 mg/m<sup>2</sup> in the NCRI AML17 Trial. Hematologica 101:724-732, 2016. DOI: [10.3324/haematol.2016.141937](https://doi.org/10.3324/haematol.2016.141937)
  21. Hills RK, Castaigne S, Appelbaum FR et al.: Addition of gemtuzumab ozogamicin to induction chemotherapy in adult patients with acute myeloid leukaemia: a meta-analysis of individual patient data from randomised controlled trials. Lancet Oncol 15:986-996, 2014. DOI: [10.1016/S1470-2045\(14\)70281-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70281-5)
  22. Li X, Xu SN, Qin DB et al.: Effect of adding gemtuzumab ozogamicin to induction chemotherapy for newly diagnosed acute myeloid leukemia: a meta-analysis of prospective randomized phase III trials. Ann Oncol 25:455-461, 2014. DOI: [10.1093/annonc/mdt566](https://doi.org/10.1093/annonc/mdt566)
  23. Kharfan-Dabaja MA, Hamadani M, Reljic T et al.: Gemtuzumab ozogamicin for treatment of newly diagnosed acute myeloid leukaemia: a systematic review and meta-analysis. Br J Haematol 163:315-325, 2013. DOI: [10.1182/blood-2013-01-466706](https://doi.org/10.1182/blood-2013-01-466706)
  24. Loke J, Khan JN, Wilson JS et al.: Mylotarg has potent anti-leukaemic effect: a systematic review and meta-analysis of anti-CD33 antibody treatment in acute myeloid leukaemia. Ann Hematol 94:361-373, 2015. DOI: [10.1007/s00277-014-2218-6](https://doi.org/10.1007/s00277-014-2218-6)

*Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit Prof. Dr. Jan Braess (Krankenhaus der Barmherzigen Brüder, Klinik für Onkologie & Hämatologie, Regensburg), Prof. Dr. Arnold Ganser, (Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Hämatologie, Hämostaseologie, Onkologie & Stammzelltransplantation, Hannover), Priv.-Doz. Dr. Christoph Röllig (Universitätsklinikum der Gustav-Carus-Universität, Dresden, Abteilung Innere Medizin, Hämatologie und Onkologie, Knochenmarktransplantation, Dresden) und Prof. Dr. Richard Schlenk, Nationales Centrum für Tumorerkrankungen (NCT), Heidelberg) erarbeitet.*

Mit freundlichen Grüßen



Prof. Dr. med. Michael Hallek  
Geschäftsführender Vorsitzender



Prof. Dr. med. Carsten Bokemeyer  
Vorsitzender



Prof. Dr. med. Diana Lüttnert  
Mitglied im Vorstand

Prof. Dr. med. Florian Weißinger  
Mitglied im Vorstand