

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Decitabin / Cedazuridin (Inaqovi[®])

Otsuka Pharma GmbH

Modul 3A

Behandlung von erwachsenen Patienten mit einer neu diagnostizierten Akuten Myeloischen Leukämie (AML), für die eine Standard-Induktionschemotherapie nicht in Frage kommt

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

Stand: 28.02.2024

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	12
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	12
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie	13
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	14
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	14
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	15
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	15
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	31
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	39
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation	44
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	46
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	46
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2	47
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	53
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer	53
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie	59
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	63
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	66
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	72
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen	74
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	76
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3	77
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	78
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	78
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen	86
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels	86
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	86
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	87
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	88
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4	88
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	88
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5	92

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: FAB-Klassifikation der AML	18
Tabelle 3-2: WHO-Klassifikation der AML	19
Tabelle 3-3: ICC-Klassifikation der AML	21
Tabelle 3-4: Risikogruppen gemäß der Klassifikation des ELN 2022.....	23
Tabelle 3-5: Diagnostik bei Verdacht auf AML	26
Tabelle 3-6: Anzahl der arzneimittelbezogenen Arztbesuche pro Jahr bei den bisher verfügbaren Therapieoptionen	33
Tabelle 3-7: Geschlechtsspezifische Inzidenz der AML in Deutschland 2017–2018	41
Tabelle 3-8: Anzahl der erwachsenen AML-Patienten in Deutschland 2019	41
Tabelle 3-9: Anzahl der erwachsenen AML-Patienten, die keine Standard-Induktionschemotherapie erhalten	43
Tabelle 3-10: Zusammenfassung der Herleitung der Anzahl erwachsener AML-Patienten, für die eine Standard-Induktionschemotherapie nicht geeignet ist	43
Tabelle 3-11: Prognose der AML-Neuerkrankungen bis 2029	44
Tabelle 3-12: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	44
Tabelle 3-13: Berechnung der Zahl der Patienten in der Zielpopulation.....	45
Tabelle 3-14: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	46
Tabelle 3-15: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	54
Tabelle 3-16: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	58
Tabelle 3-17: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	59
Tabelle 3-18: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	63
Tabelle 3-19 Arzneimittelkosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	65
Tabelle 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	67
Tabelle 3-21: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	69
Tabelle 3-22: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	69
Tabelle 3-23 Sonstige GKV-Leistungen–Kosten pro Einheit.....	70

Tabelle 3-24 Sonstige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	71
Tabelle 3-25: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	73
Tabelle 3-26: Empfohlene Dosisverringerungen bei Myelosuppression	80
Tabelle 3-27: Maßnahmen zur Risikominimierung	87
Tabelle 3-28: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	89

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Störung der Myelopoese bei AML	16
Abbildung 3-2: Inzidenz der AML in Deutschland pro 100.000 Einwohner von 1999 bis 2019 dargestellt nach Altersgruppen und Geschlecht	40

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
<i>ABL1</i>	<i>Abelson Murine Leukemia Viral Oncogene Homolog 1</i>
<i>AFDN</i>	<i>Afadin, Adherens Junction Formation Factor</i>
<i>AFF1</i>	<i>ALF Transcription Elongation Factor 1</i>
ALT	Alanin-Aminotransferase
AML	Akute Myeloische Leukämie
AMLSG	<i>German-Austrian Acute Myeloid Leukemia Study Group</i>
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
<i>ANKRD26</i>	<i>Ankyrin Repeat Domain Containing 26</i>
APL	Akute Promyelozytenleukämie
ApU	Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers
ASH	<i>American Society of Hematology</i>
AST	Aspartat-Aminotransferase
<i>ASXL1</i>	<i>ASXL Transcriptional Regulator 1</i>
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AVP	Apothekenverkaufspreis
<i>BCOR</i>	<i>BCL6 Corepressor</i>
<i>BCORL1</i>	<i>BCL6 Corepressor Like 1</i>
<i>BCR</i>	<i>Breakpoint Cluster Region</i>
BPDCN	Blastische plasmazytoide dendritische Zellneoplasie
<i>BRAF</i>	<i>B-Raf Proto-Oncogene, Serine/Threonine Kinase</i>
BSC	Best-Supportive-Care
bZIP	<i>Basic Leucine Zipper Domain</i>
<i>CBF</i>	<i>Core-Binding Factor</i>
<i>CBFA2T3</i>	<i>CBFA2/RUNX1 Partner Transcriptional Co-Repressor 3</i>
<i>CBFB</i>	<i>Core-Binding Factor Subunit Beta</i>
<i>CBL</i>	<i>Cbl Proto-Oncogene</i>
CCI	<i>Charlson Comorbidity Index</i>
CD	<i>Cluster of Differentiation</i>
<i>CEBPA</i>	<i>CCAAT Enhancer Binding Protein Alpha</i>
CHMP	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>

Abkürzung	Bedeutung
CML	Chronische Myeloische Leukämie
CMV	Zytomegalievirus
COMP	<i>Committee for Orphan Medicinal Products</i>
COVID	<i>Coronavirus disease</i>
CR	<i>Complete remission</i> (komplette Remission, Komplettremission)
<i>CREBBP</i>	<i>CREB Binding Protein</i>
<i>CSF3R</i>	<i>Colony Stimulating Factor 3 Receptor</i>
<i>DDX41</i>	<i>DEAD-Box Helicase 41</i>
<i>DEK</i>	<i>DEK Proto-Oncogene</i>
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie
DL _{co}	<i>Diffusion Capacity of the Lungs for Carbon Monoxide</i> (Diffusionskapazität der Lunge für Kohlenmonoxid, Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität)
<i>DNMT3A</i>	<i>DNA Methyltransferase 3 Alpha</i>
DSF	Durchstechflasche
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab für ärztliche Leistungen
EBV	Epstein-Barr-Virus
ECOG-PS	<i>Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status</i>
EG	Europäische Gemeinschaft
EKG	Echokardiogramm
<i>ELL</i>	<i>Elongation Factor For RNA Polymerase II</i>
ELN	<i>European LeukemiaNet</i>
EMA	<i>European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)</i>
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
<i>ERG</i>	<i>ETS Transcription Factor ERG</i>
<i>ETV6</i>	<i>ETS Variant Transcription Factor 6</i>
EU	Europäische Union
<i>EZH2</i>	<i>Enhancer Of Zeste 2 Polycomb Repressive Complex 2 Subunit</i>
FAB	<i>French-American-British</i>
FEV ₁	Einsekundenkapazität
<i>FIP1L1</i>	<i>Factor Interacting With PAPOLA And CPSF1</i>
FISH	<i>Fluorescence in-situ hybridization</i>

Abkürzung	Bedeutung
<i>FLT3</i>	<i>Fms Related Receptor Tyrosine Kinase 3</i>
FTA	Filmtablette
<i>FUS</i>	<i>FUS RNA Binding Protein</i>
<i>GATA2</i>	<i>GATA Binding Protein 2</i>
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
<i>GLIS2</i>	<i>GLIS Family Zinc Finger 2</i>
HCT-CI	<i>Hematopoietic Cell Transplantation-specific Comorbidity Index</i>
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HLA	Humanes Leukozytenantigen-System
HMA	<i>Hypomethylating agent</i> (hypomethylierende Substanz)
HSV	Herpes Simplex Virus
ICC	<i>International Consensus Classification</i>
ICD-10	<i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme)
<i>IDH1</i>	<i>Isocitrate Dehydrogenase (NADP(+)) 1</i>
<i>IDH2</i>	<i>Isocitrate Dehydrogenase (NADP(+)) 2</i>
<i>IRF2BP2</i>	<i>Interferon Regulatory Factor 2 Binding Protein 2</i>
<i>ITD</i>	<i>Internal Tandem Duplications</i>
i.v.	intravenös
<i>JAK2</i>	Janus-Kinase 2
<i>KAT6A</i>	<i>Lysine Acetyltransferase 6A</i>
<i>KIT</i>	<i>KIT Proto-Oncogene, Receptor Tyrosine Kinase</i>
<i>KMD5A</i>	<i>Lysine Demethylase 5A</i>
<i>KMT2A</i>	<i>Lysine Methyltransferase 2A</i>
KOF	Körperoberfläche
<i>KRAS</i>	<i>KRAS Proto-Oncogene, GTPase</i>
LDAC	<i>Low-dose cytarabine</i> (niedrigdosiertes Cytarabin)
MDS	Myelodysplastisches Syndrom
<i>MECOM</i>	<i>MDS1 And EVI1 Complex Locus</i>
<i>MKL1</i>	<i>Megakaryoblastic Leukemia 1 Protein</i>

Abkürzung	Bedeutung
<i>MLF1</i>	<i>Myeloid Leukemia Factor 1</i>
<i>MLLT1</i>	<i>MLLT1 Super Elongation Complex Subunit</i>
<i>MLLT10</i>	<i>MLLT10 Histone Lysine Methyltransferase DOT1L Cofactor</i>
<i>MLLT3</i>	<i>MLLT3 Super Elongation Complex Subunit</i>
<i>MNX1</i>	<i>Motor Neuron And Pancreas Homeobox 1</i>
Morbi-RSA	Morbiditätsorientierter Risikostrukturausgleich
MPO	Myeloperoxidase
<i>MRTF1</i>	<i>Myocardin-related transcription factor 1</i>
MUGA	<i>Multiple-gated acquisition scan</i>
<i>MYC</i>	<i>MYC Proto-Oncogene, BHLH Transcription Factor</i>
<i>MYH11</i>	<i>Myosin Heavy Chain 11</i>
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
<i>NF1</i>	Neurofibromin 1
<i>NPM1</i>	<i>Nucleophosmin 1</i>
<i>NRAS</i>	<i>NRAS Proto-Oncogene, GTPase</i>
NSAID	<i>Nonsteroidal antiinflammatory drugs (nichtsteroidale Antiphlogistika)</i>
<i>NSD1</i>	<i>Nuclear Receptor Binding SET Domain Protein 1</i>
<i>NUP214</i>	<i>Nucleoporin 214</i>
<i>NUP98</i>	<i>Nucleoporin 98 And 96 Precursor</i>
<i>PHF6</i>	<i>PHD Finger Protein 6</i>
<i>PICALM</i>	<i>Phosphatidylinositol Binding Clathrin Assembly Protein</i>
<i>PML</i>	<i>PML Nuclear Body Scaffold</i>
<i>PPM1D</i>	<i>Protein Phosphatase, Mg²⁺/Mn²⁺ Dependent 1D</i>
<i>PRDM16</i>	<i>PR/SET Domain 16</i>
PTD	Partielle Tandemduplikation
<i>PTPN11</i>	<i>Protein Tyrosine Phosphatase Non-Receptor Type 11</i>
PZN	Pharmazentralnummer
<i>RAD21</i>	<i>RAD21 Cohesin Complex Component</i>
<i>RARA</i>	<i>Retinoic Acid Receptor Alpha</i>
<i>RBM15</i>	<i>RNA Binding Motif Protein 15</i>
RKI	Robert Koch-Institut

Abkürzung	Bedeutung
<i>RPNI</i>	Ribophorin I
<i>RUNX1</i>	<i>Runt-Related Transcription Factor 1</i>
<i>RUNX1T1</i>	<i>RUNX1 Partner Transcriptional Co-Repressor 1</i>
s.c.	Subkutan
<i>SETBP1</i>	<i>SET Binding Protein 1</i>
<i>SF3B1</i>	<i>Splicing Factor 3b Subunit 1</i>
SGB	Sozialgesetzbuch
SmPC	<i>Summary of Product Characteristics</i>
<i>SRSF2</i>	<i>Serine And Arginine Rich Splicing Factor 2</i>
<i>STAG2</i>	<i>Stromal Antigen 2</i>
<i>STAT3</i>	<i>Signal Transducer And Activator Of Transcription 3</i>
<i>STAT5B</i>	<i>Signal Transducer And Activator Of Transcription 5B</i>
STROSA	Standardisierte Berichtsroutine für Sekundärdaten-Analysen
SZT	Stammzelltransplantation
<i>TBL1XR1</i>	<i>TBL1X/Y Related 1</i>
<i>TCL1</i>	<i>TCL1 Family AKT Coactivator A</i>
<i>TET1</i>	<i>Tet Methylcytosine Dioxygenase 1</i>
<i>TET2</i>	<i>Tet Methylcytosine Dioxygenase 2</i>
TIA	Transitorische ischämische Attacke
TLS	Tumorlyse-Syndrom
<i>TP53</i>	Tumor Protein P53
<i>U2AF1</i>	<i>U2 Small Nuclear RNA Auxiliary Factor 1</i>
UK	<i>United Kingdom</i> (Vereinigtes Königreich)
USA	<i>United States of America</i> (Vereinigte Staaten von Amerika)
VerfO	Verfahrensordnung
VZV	Varicella-Zoster-Virus
WHO	<i>World Health Organization</i>
<i>WT1</i>	<i>WT1 Transcription Factor</i>
<i>ZBTB16</i>	<i>Zinc Finger And BTB Domain Containing 16</i>
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten
ZNS	Zentrales Nervensystem

Abkürzung	Bedeutung
ZRSR2	<i>Zinc Finger CCCH-Type, RNA Binding Motif And Serine/Arginine Rich 2</i>
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

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

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

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

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

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

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

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

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Die Fixkombination der Wirkstoffe Decitabin und Cedazuridin (Handelsname: Inaqovi[®]) wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einer neu diagnostizierten *de novo* oder sekundären Akuten Myeloischen Leukämie (AML), für die eine Standard-Induktionstherapie nicht in Frage kommt [1].

Im vorliegenden Anwendungsgebiet wird folgende zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) herangezogen:

- Decitabin

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Im Rahmen der Vorbereitungen des Nutzendossiers fand am 11. Januar 2023 ein Beratungsgespräch nach § 8 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) statt (Beratungsanforderung: 2022-B-281) [2]. In dem Beratungsgespräch hat der G-BA folgende zVT festgelegt:

„In der Gesamtschau werden für Patientinnen und Patienten mit AML, die nicht für eine intensive Induktionstherapie in Frage kommen, auf Basis der vorliegenden Evidenz die Kombinationstherapien Venetoclax + Azacitidin, Venetoclax + Decitabin und Glasdegib + niedrig dosiertes Cytarabin sowie die Monotherapie mit Azacitidin oder Decitabin als gleichermaßen zweckmäßige Vergleichstherapien erachtet.“

Zur Herleitung der zVT zog der G-BA die Leitlinien des *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)* und der *American Society of Hematology (ASH)* sowie die schriftliche Äußerung der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO) heran. Anhand dieser Quellen legte der G-BA für Patienten mit einer neu diagnostizierten *de novo* oder sekundären AML, für die eine Standard-Induktionstherapie nicht geeignet ist, sowohl die Kombinationstherapien aus Venetoclax und Azacitidin, Venetoclax und Decitabin sowie Glasdegib und LDAC als auch die Monotherapie mit Azacitidin bzw. Decitabin als zVT fest. Da die Kombinationstherapie aus Venetoclax und LDAC in Deutschland nicht zugelassen ist und Gemtuzumab Ozogamicin nur für Patienten zugelassen ist, für die eine Standard-Induktionstherapie infrage kommt, wurden diese beiden Therapieoptionen nicht als zVT bestimmt. Der Monotherapie mit LDAC ordnete der G-BA, basierend auf der herangezogenen Evidenz, hingegen nur einen geringen Stellenwert zu und stufte diese nicht mehr als zweckmäßig ein. Ebenso ging der G-BA davon aus, dass eine alleinige *Best-Supportive-Care (BSC)* für die Patienten im Anwendungsgebiet nicht infrage kommt und damit keine zVT darstellt. Die in die zVT einbezogenen Therapieoptionen werden vom G-BA als gleichwertig angesehen, sodass der Nachweis eines Zusatznutzens der Fixkombination Decitabin / Cedazuridin anhand eines Vergleichs mit einer der aufgelisteten Wirkstoffe / Wirkstoffkombinationen (Single-Komparator-Studie) als sachgerecht angesehen werden kann.

Im vorliegenden Dossier wird die zulassungsbegründende Studie ASTX727-02 dargestellt, eine multizentrische, randomisierte, offene Cross-Over-Studie der Phase III, deren primäres Ziel es war, die Bioäquivalenz der oralen Fixkombination Decitabin / Cedazuridin und intravenös (i.v.) verabreichtem Decitabin nachzuweisen. Bei intravenös verabreichten Arzneimitteln ist die Bioverfügbarkeit definitionsgemäß 100 %. Zur Bestimmung der Bioverfügbarkeit von oral verabreichten Arzneimitteln, wird die Plasmakonzentration zu verschiedenen Zeitpunkten nach der Verabreichung gemessen. Anhand des Vergleichs der Bioverfügbarkeit der oral verabreichten Fixkombination Decitabin / Cedazuridin mit der von i.v. verabreichtem Decitabin wurde die Bioäquivalenz der beiden Darreichungsformen nachgewiesen. Aus dieser Bioäquivalenz lässt sich die vergleichbare Wirksamkeit der Arzneimittel ableiten. Dementsprechend wird die Monotherapie mit Decitabin als die am besten geeignete zVT für das Nutzenbewertungsverfahren der Fixkombination Decitabin / Cedazuridin angesehen und für das vorliegende Dossier herangezogen.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

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

Das Anwendungsgebiet der Fixkombination Decitabin / Cedazuridin wurde der Fachinformation von Inaqovi[®] entnommen [1].

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

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

1. Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V. (2023): Inaqovi 35 mg/100 mg Filmtabletten Fachinformation. Stand: 10/2023 [Zugriff: 27.09.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2023): Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2022-B-281 - Decitabin / Cedazuridin zur Behandlung der neu diagnostizierten Akuten Myeloischen Leukämie.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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

Überblick

Die Akute Myeloische Leukämie (AML; ICD-10: C92.0) ist eine seltene, aggressive und rasch fortschreitende maligne Erkrankung des blutbildenden Systems (Blutkrebs). Sie ist durch eine schlechte Prognose gekennzeichnet und führt unbehandelt innerhalb eines Jahres bei allen Patienten zum Tod. Durch die Einführung wirksamer Medikamente konnte die Prognose insbesondere für jüngere Patienten deutlich verbessert werden, während sie für ältere Patienten (> 70 Jahre) weiterhin schlecht ist [1, 2]. Die Ursache für das Auftreten einer AML liegt in zytogenetischen Aberrationen (Mutationen). Die beobachteten Veränderungen können dabei eine Vielzahl an Genen betreffen, z. B. treten Mutationen in Genen der Desoxyribonukleinsäure-Methylierung (DNA-Methylierung) auf [3]. Ein Großteil der AML-Fälle tritt *de novo* in vormals gesunden Personen auf und die Mutationen, die zur Entstehung der AML führen, sind nicht erblich bedingt, sondern treten spontan auf. Höheres Lebensalter, männliches Geschlecht, die Exposition gegenüber radioaktiver Strahlung oder toxischen Substanzen sowie bestehende hämatologische oder onkologische Erkrankungen gelten als Risikofaktoren, die das Entstehen einer AML begünstigen können [1-4]. Tritt die AML als Folge einer bestehenden hämatologischen oder onkologischen Erkrankung bzw. deren Behandlung (z. B. nach Chemo- oder Strahlentherapie) auf, spricht man von sekundärer AML [3, 4].

Pathogenese und Risikofaktoren

Bei der normalen Hämatopoese (Blutbildung) entwickeln sich aus pluripotenten, hämatopoetischen Stammzellen Vorläuferzellen für die verschiedenen Entwicklungsreihen der Blutzellen. Diese Vorläuferzellen sind auf eine Zellart festgelegt, d. h. sie können sich nicht mehr zu anderen Zellarten entwickeln. Die Entwicklungsreihen können entweder nach dem Ort der Blutbildung oder nach der Art der Zelllinie eingeteilt werden [5]. Bei der Einteilung nach

dem Ort der Blutbildung werden die Myelopoese und die Lymphopoese unterschieden [6]. Die Myelopoese findet ausschließlich im Knochenmark statt und führt über mehrere Differenzierungsschritte zur Bildung von Erythrozyten (Erythrozytopoese), Granulozyten (Granulozytopoese), Monozyten (Monozytopoese) und Thrombozyten (Thrombozytopoese) [7]. Die myeloischen Vorläuferzellen der Granulozyten werden als Myeloblasten bezeichnet [5]. Die Lymphopoese (Bildung von Lymphozyten) findet ebenfalls im Knochenmark statt, die weitere Differenzierung erfolgt je nach Zelltyp entweder in den lymphatischen Organen (z. B. Lymphknoten, Milz, T-Zellen) oder im Knochenmark (B-Zellen) [8]. Die Einteilung nach der Art der Zelllinie fasst die Granulozytopoese, die Monozytopoese und die Lymphopoese unter dem Begriff der Leukozytopoese zusammen [8].

Bei der AML ist die normale Myelopoese gestört, wodurch es nur noch zu einer eingeschränkten Differenzierung der hämatopoetischen Stammzellen und zur unkontrollierten Proliferation und Akkumulation abnormaler Myeloblasten im Knochenmark und dem peripheren Blut kommt [1, 3] (Abbildung 3-1). Diese Myeloblasten stammen häufig aus dem hochproliferativen Progenitorpool ($CD34^+/CD38^+$) oder seltener aus dem Stammzellpool ($CD34^+/CD38^-$) [3, 9]. Die Akkumulation der Myeloblasten führt zur Verringerung der anderen Blutzellen, also zu Granulozytopenie (insbesondere zur Neutropenie), Thrombozytopenie und Anämie mit den daraus resultierenden Folgen, wie z. B. Infektionen, Blutungen oder Dyspnoe [3].

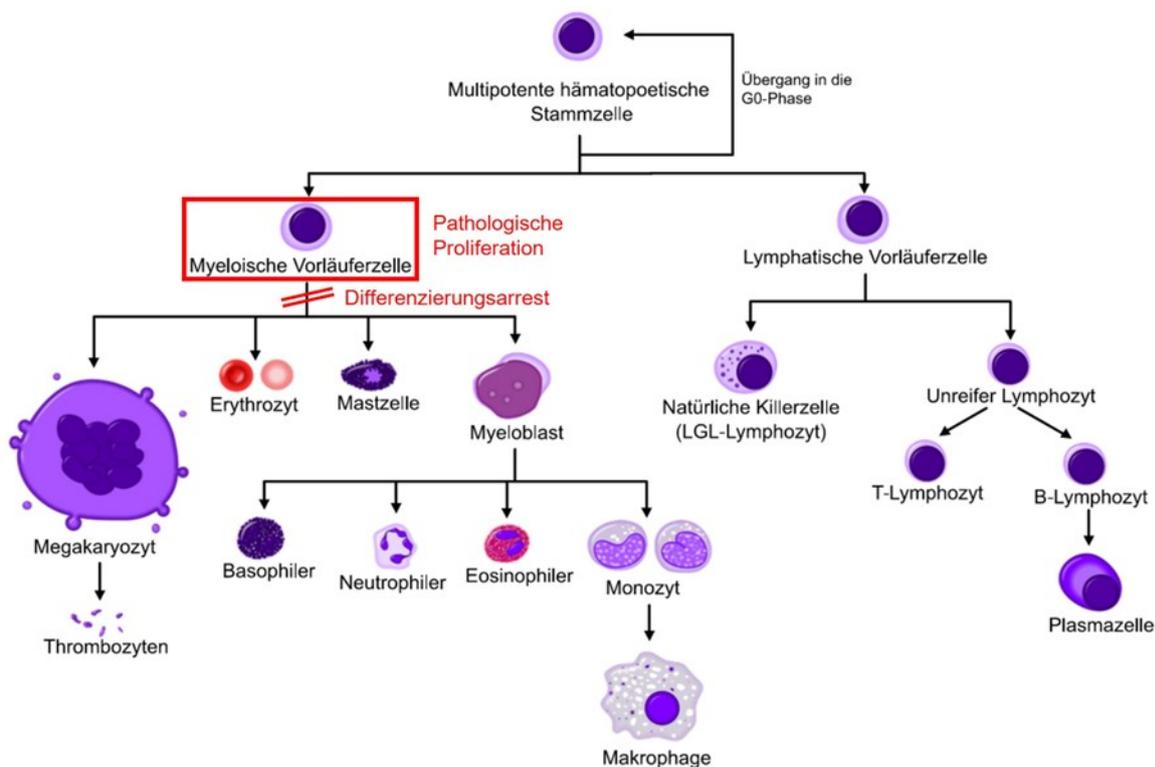


Abbildung 3-1: Störung der Myelopoese bei AML
(modifiziert nach [10])

Die Genmutationen, die im Zusammenhang mit dem Auftreten einer AML stehen, sind vielfältig. Es finden sich darunter Translokationen (z. B. t(8;21)), Inversionen (z. B. inv(16)) oder auch numerische Veränderungen (z. B. Trisomie 8). Die Art der vorliegenden Mutation spielt dabei eine wichtige prognostische Rolle [3] und wird auch zur Klassifikation herangezogen (siehe Klassifikation und Prognose).

Klassifikation und Prognose

Klassifikation

De novo AML

Bei einer *de novo* auftretenden AML kommt es spontan zu genetischen Aberrationen, die nicht erblich bedingt sind. Es sind allerdings Risikofaktoren bekannt, die das Entstehen einer AML begünstigen. So steigt das Risiko, an einer AML zu erkranken, mit höherem Lebensalter an und tritt am häufigsten bei Patienten ≥ 65 Jahre auf [2]. Im Vereinigten Königreich (UK) z. B. sind über 42 % aller Leukämie-Patienten über 65 Jahre alt [2]. Die Inzidenz der AML liegt bei ca. 3,7 Erkrankungen je 100.000 Einwohnern, wobei die altersspezifischen Inzidenzen mit dem Alter deutlich ansteigen [3]. In den USA liegt die Inzidenz der AML in der Population der über 65-Jährigen bei 12,2 Fällen je 100.000 Einwohnern [1]. In der Alterskohorte ≥ 70 Jahre beträgt die altersspezifische Inzidenz über 100 Fälle je 100.000 Einwohnern [3]. Des Weiteren haben Männer ein höheres Risiko an einer AML zu erkranken als Frauen. Für die Jahre 2000–2003 lag die Inzidenz der AML in den USA bei 4,6 Fällen je 100.000 Einwohnern für Männer und bei 3,0 Fälle je 100.000 Einwohner für Frauen [2].

Ein weiterer Risikofaktor ist die Exposition gegenüber toxischen Substanzen, wie Benzolen, Tabak, Mineralölprodukten, Farben, Äthylenoxyden, Herbiziden oder Pestiziden [2, 3]. Insbesondere das Rauchen von Tabak geht mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer AML einher. Aktive Raucher haben ein um 40 % erhöhtes Risiko an einer AML zu erkranken, während das Risiko bei ehemaligen Rauchern um 25 % erhöht ist [11]. Des Weiteren geht die Exposition gegenüber radioaktiver Strahlung ebenfalls mit einem erhöhten Risiko für AML einher [2, 3]. So zeigte sich bei den Überlebenden der Atombombenexplosionen in Hiroshima und Nagasaki eine erhöhte AML-Inzidenz, die fünf bis sieben Jahre nach der Strahlenexposition am höchsten war [2, 12]. Doch auch die Exposition gegenüber radioaktiver Strahlung im Rahmen einer Radiotherapie kann die Entstehung einer AML begünstigen (siehe Sekundäre AML) [3].

Sekundäre AML

Entsteht eine AML als Folge einer bereits bestehenden hämatologischen oder onkologischen Erkrankung, spricht man in diesen Fällen von sekundärer AML [3, 4]. Es kann sich z. B. aus einem Myelodysplastischen Syndrom (MDS) im Krankheitsverlauf eine AML entwickeln [2, 4]. In einer Studie mit Daten aus dem schwedischen AML-Register lag die mediane Latenzzeit vom Zeitpunkt der Diagnose der vorbestehenden hämatologischen / onkologischen Erkrankung bis zur Diagnose einer AML bei 1,6 Jahren [4]. Nicht immer jedoch ist ein Progress der Auslöser, häufig liegt die Ursache für die Entstehung einer sekundären AML in der Behandlung

der bereits bestehenden Erkrankung. So weisen Patienten, die in der Vergangenheit bereits mit Radiotherapie oder mit Zytostatika, wie Alkylanzien oder Topoisomerase-II-Hemmern (Anthrazykline, Anthrachinone, Epipodophylotoxine) behandelt wurden, ein höheres Risiko für die Entstehung einer sogenannten therapieassoziierten AML auf [1-4]. Abhängig von den eingesetzten Therapeutika, kann es in den Jahren nach der Behandlung zum Auftreten einer AML kommen. Nach der Behandlung mit Alkylanzien und / oder Radiotherapie beträgt die Latenzzeit dabei 4–6 Jahre, während es nach der Anwendung von Topoisomerase-II-Hemmern bereits nach 1–3 Jahren zur Entwicklung einer AML kommen kann [3].

Die sekundäre AML weist im Vergleich zur *de novo* aufgetretenen AML eine schlechtere Prognose auf [4, 13]. Die Wahrscheinlichkeit einer Komplettremission (*complete remission*, CR) ist bei Patienten mit einer sekundären AML deutlich geringer, unabhängig von anderen prognostischen Faktoren. Ebenso ist das durchschnittliche Gesamtüberleben der Patienten bei Vorliegen einer sekundären AML kürzer als bei einer *de novo* AML. Im Gegensatz zur *de novo* AML, bei der insbesondere die jüngeren Patienten ein deutlich längeres Gesamtüberleben aufweisen als die älteren Patienten, hat bei Vorliegen einer sekundären AML das Alter keinen Einfluss auf die Überlebensdauer und die Prognose ist für alle Patienten gleichermaßen schlecht [4].

Klassifikation auf Basis der zellulären Eigenschaften

Neben der Einteilung in *de novo* und sekundär wird die AML auf Basis von zellulären Eigenschaften kategorisiert. Dabei kamen bis vor kurzem zwei Klassifikationssysteme zum Einsatz: die *French-American-British* (FAB) -Klassifikation und die Klassifikation der *World Health Organisation* (WHO) [14-17]. Mit der *International Consensus Classification* (ICC) wurde 2022 eine grundlegende Überarbeitung der WHO-Klassifikation veröffentlicht [18].

Die FAB-Klassifikation unterteilt die AML anhand der zytomorphologischen und zytochemischen Merkmale der leukämischen Blasten in verschiedene Subtypen (M0–M7). Die ursprünglichen Subtypen M1–M6 wurden bereits 1976 definiert, später kamen die Subtypen M7 (1985) und M0 (1991) dazu [14-16] (Tabelle 3-1).

Tabelle 3-1: FAB-Klassifikation der AML

FAB-Klassifikation	
AML-Subtyp	Zytomorphologisches Merkmal
M0	AML ohne Differenzierung
M1	AML mit minimaler Differenzierung
M2	AML mit Differenzierung
M3	Akute Promyelozytenleukämie (APL)
M3v	APL, mikrogranulär
M4	Akute Myelomonozytäre Leukämie
M4v	Akute Myelomonozytäre Leukämie mit Knochenmarkeosinophilie

FAB-Klassifikation	
AML-Subtyp	Zytomorphologisches Merkmal
M5	Akute Monozytäre Leukämie
M6	Akute Erythroide Leukämie (Erythroleukämie)
M7	Akute megakaryozytäre Leukämie
AML: Akute Myeloische Leukämie; APL: Akute Promyelozytenleukämie; FAB: French-American-British Übernommen nach [14-16, 19].	

Das Klassifikationsschema der WHO beinhaltet neben den morphologischen Merkmalen der leukämischen Zellen auch zyto- und molekulargenetische Merkmale [17]. Die WHO-Klassifikation wurde 2016 überarbeitet und spiegelt im Vergleich zur Vorgängerversion ein verbessertes Verständnis der molekularen Pathogenese wider (Tabelle 3-2) [17].

Tabelle 3-2: WHO-Klassifikation der AML

WHO-Klassifikation der AML	
Subgruppe	Spezifikation
AML mit wiederkehrenden genetischen Anomalien	AML mit t(8;21)(q22;q22.1); <i>RUNX1-RUNX1T1</i>
	AML mit inv(16)(p13.1q22) oder t(16;16)(p13.1;q22); <i>CBFB-MYH11</i>
	APL mit t(15;17)(q22;q12); <i>PML-RARA</i>
	AML mit t(9;11)(p21.3;q23.3); <i>MLLT3-KMT2A</i>
	AML mit t(6;9)(p23;q34.1); <i>DEK-NUP214</i>
	AML mit inv(3)(q21.3q26.2) oder t(3;3)(q21.3;q26.2); <i>GATA2, MECOM</i>
	AML (megakaryoblastisch) mit t(1;22)(p13.3;q13.3); <i>RBM15-MKLI</i>
	Vorläufige Entität: AML mit <i>BCR-ABL1</i>
	AML mit mutiertem <i>NPM1</i>
	AML mit biallelischen Mutationen von <i>CEBPA</i>
Vorläufige Entität: AML mit mutiertem <i>RUNX1</i>	
AML mit Myelodysplasie-bezogenen Veränderungen	Komplexer Karyotyp (3 oder mehr Aberrationen)
	Unbalancierte Aberrationen: -7/del(7q); del(5q)/t(5q); i(17q)/t(17p); -13/del(13q); del(11q); del(12p)/t(12p); idic(X)(q13)
	Balancierte Aberrationen: t(11;16)(q23.3;p13.3); t(3;21)(q26.2;q22.1); t(1;3)(p36.3;q21.2); t(2;11)(p21;q23.3); t(5;12)(q32;p13.2); t(5;7)(q32;q11.2); t(5;17)(q32;p13.2); t(5;10)(q32;q21.2); t(3;5)(q25.3;q35.1)
Therapiebedingte myeloische Neoplasien	Jede myeloische Neoplasie nach vorangegangener zytotoxischer Therapie
AML, nicht anderweitig spezifiziert	AML mit minimaler Differenzierung

WHO-Klassifikation der AML	
Subgruppe	Spezifikation
	AML ohne Ausreifung
	AML mit Ausreifung
	Akute Myelomonozytäre Leukämie
	Akute Monoblastische / Monozytäre Leukämie
	Rein Erythroide Leukämie
	Akute Megakaryoblastische Leukämie
	Akute Basophile Leukämie
	Akute Panmyelose mit Myelofibrose
Myeloisches Sarkom	
Myeloische Proliferationen im Zusammenhang mit dem Down-Syndrom	Transiente abnorme Myelopoese
	Myeloische Leukämie assoziiert mit dem Down-Syndrom
<p><i>ABL1: Abelson Murine Leukemia Viral Oncogene Homolog 1; AML: Akute Myeloische Leukämie; APL: Akute Promyelozytenleukämie; BCR: Breakpoint Cluster Region; CBFβ: Core-Binding Factor Subunit Beta; CEBPα: CCAAT Enhancer Binding Protein Alpha; DEK: DEK Proto-Oncogene; GATA2: GATA Binding Protein 2; inv(): Inversion; KMT2A: Lysine Methyltransferase 2A; MECOM: MDS1 And EVI1 Complex Locus; MKL1: Megakaryoblastic Leukemia 1 Protein; MLLT3: MLLT3 Super Elongation Complex Subunit; MYH11: Myosin Heavy Chain 11; NPM1: Nucleophosmin 1; NUP214: Nucleoporin 214; p: Genlokus im kurzen Chromosomenarm; PML: PML Nuclear Body Scaffold; q: Genlokus im langen Chromosomenarm; RARA: Retinoic Acid Receptor Alpha; RBM15: RNA Binding Motif Protein 15; RUNX1: Runt-Related Transcription Factor 1; RUNX1T1: RUNX1 Partner Transcriptional Co-Repressor 1; t(): Translokation; WHO: World Health Organization</i> Übernommen nach [17].</p>	

In die ICC wurden zusätzlich zu den bereits definierten Formen der „AML mit wiederkehrenden genetischen Anomalien“ weitere Entitäten aufgenommen, um eine stärker genetisch basierte Klassifikation zu ermöglichen [18] (Tabelle 3-3). Vorausgegangene Radio- oder Zytostatikatherapien, vorbestehende myeloische Neoplasmen (z. B. MDS) oder genetische Störungen, die für die Entwicklung einer AML prädisponieren, werden dagegen in der ICC nicht mehr als spezifische Subgruppen geführt, sondern gelten jetzt als qualifizierende Faktoren für die Diagnose. Im Zuge der Überarbeitung wurden auch die bisher alleinstehenden Kategorien der therapiebedingten myeloischen Neoplasien und der AML mit Myelodysplasie-bezogenen Veränderungen abgeschafft, da die erheblichen Überlappungen zwischen den vorherigen AML-Kategorien zu Verwirrungen führte [18].

Eine weitere Neuerung ist die Änderung der Grenzwerte für den Blastenanteil im Knochenmark oder peripheren Blut, die zur Diagnose der AML herangezogen werden. Mit Ausnahme der AML mit t(9;22)(q34.1;q11.2)/BCR::ABL1 gilt bei allen AML-Subtypen mit wiederkehrenden genetischen Anomalien ein Blastenanteil von $\geq 10\%$ als Nachweis für die AML-Diagnose. Für alle anderen AML-Subtypen gilt weiterhin ein Grenzwert von $\geq 20\%$ zur Diagnosesicherung [9, 18]. Um der Tatsache zu entsprechen, dass genetische Anomalien existieren, bei denen ein Blastenanteil von 10–19 % vorliegt und die sich in Bezug auf ihre Biologie und ihre Prognose

an der Grenze zwischen MDS und AML befinden, wurde die neue Kategorie „MDS/AML“ eingeführt [9, 18]. Da die bisher auf morphologischen oder zytochemischen Merkmalen basierenden Subtypen der nicht anderweitig spezifizierten AML nur eine eingeschränkte prognostische Bedeutung haben, werden diese Subtypen in der ICC nicht mehr differenziert aufgeführt [18].

Tabelle 3-3: ICC-Klassifikation der AML

ICC-Klassifikation der AML
AML mit wiederkehrenden genetischen Anomalien (≥ 10 % Blastenanteil in Knochenmark oder peripherem Blut)
APL mit t(15;17)(q24.1;q21.2)/ <i>PML::RARA</i>
APL mit anderen <i>RARA</i> -Veränderungen APL mit t(1;17)(q42.3;q21.2)/ <i>IRF2BP2::RARA</i> APL mit t(5;17)(q35.1;q21.2)/ <i>NPM1::RARA</i> APL mit t(11;17)(q23.2;q21.2)/ <i>ZBTB16::RARA</i> APL mit kryptisch inv(17q) oder del(17)(q21.2q21.2)/ <i>STAT5B::RARA, STAT3::RARA</i> Seltene <i>RARA</i> -Veränderungen: <i>TBLIXR1</i> (3q26.3), <i>FIP1L1</i> (4q12), <i>BCOR</i> (Xp11.4)
AML mit t(8;21)(q22;q22.1)/ <i>RUNX1::RUNX1T1</i>
AML mit inv(16)(p13.1q22) oder t(16;16)(p13.1;q22)/ <i>CBFB::MYH11</i>
AML mit t(9;11)(p21.3;q23.3)/ <i>MLLT3::KMT2A</i>
AML mit anderen <i>KMT2A</i> -Veränderungen AML mit t(4;11)(q21.3;q23.3)/ <i>AFF1::KMT2A</i> AML mit t(6;11)(q27;q23.3)/ <i>AFDN::KMT2A</i> AML mit t(10;11)(p12.3;q23.3)/ <i>MLLT10::KMT2A</i> AML mit t(10;11)(q21.3;q23.3)/ <i>TET1::KMT2A</i> AML mit t(11;19)(q23.3;p13.1)/ <i>KMT2A::ELL</i> AML mit t(11;19)(q23.3;p13.3)/ <i>KMT2A::MLLT1</i> ^{aa}
AML mit t(6;9)(p22.3;q34.1)/ <i>DEK::NUP214</i>
AML mit inv(3)(q21.3q26.2) oder t(3;3)(q21.3;q26.2)/ <i>GATA2;MECOM(EV11)</i>
AML mit anderen <i>MECOM</i> -Veränderungen AML mit t(2;3)(p11~23;q26.2)/ <i>MECOM::?</i> AML mit t(3;8)(q26.2;q24.2)/ <i>MYC,MECOM</i> AML mit t(3;12)(q26.2;p13.2)/ <i>ETV6::MECOM</i> AML mit t(3;21)(q26.2;q22.1)/ <i>MECOM::RUNX1</i>
AML mit anderen selten wiederkehrenden Translokationen AML mit t(1;3)(p36.3;q21.3)/ <i>PRDM16::RPN1</i> AML mit t(3;5)(q25.3;q35.1)/ <i>NPM1::MLF1</i> AML mit t(8;16)(p11.2;p13.3)/ <i>KAT6A::CREBBP</i> AML (megakaryoblastisch) mit t(1;22)(p13.3;q13.1)/ <i>RBM15::MRTF1</i> ^a

ICC-Klassifikation der AML
AML mit t(5;11)(q35.2;p15.4)/ <i>NUP98::NSD1</i> ^a AML mit t(11;12)(p15.4;p13.3)/ <i>NUP98::KMD5A</i> ^a AML mit <i>NUP98</i> und anderen Partnern ^a
AML mit t(7;12)(q36.3;p13.2)/ <i>ETV6::MNX1</i> ^a AML mit t(10;11)(p12.3;q14.2)/ <i>PICALM::MLLT10</i> AML mit t(16;21)(p11.2;q22.2)/ <i>FUS::ERG</i>
AML mit t(16;21)(q24.3;q22.1)/ <i>RUNX1::CBFA2T3</i> AML mit inv(16)(p13.3;q24.3)/ <i>CBFA2T3::GLIS2</i> ^a
AML mit t(9;22)(q34.1;q11.2)/ <i>BCR::ABL1</i> ^b
AML mit mutiertem <i>NPM1</i>
AML mit In-Frame-bZIP- <i>CEBPA</i> -Mutationen
AML oder MDS / AML, abhängig vom Blastenanteil im Knochenmark oder peripheren Blut (AML: ≥ 20 % oder MDS / AML: 10 – 19 %)
AML und MDS / AML mit mutiertem <i>TP53</i>
AML und MDS / AML mit Myelodysplasie-bezogenen Mutationen Definiert durch Mutationen in <i>ASXL1</i> , <i>BCOR</i> , <i>EZH2</i> , <i>RUNX1</i> , <i>SF3B1</i> , <i>SRSF2</i> , <i>STAG2</i> , <i>U2AF1</i> oder <i>ZRSR2</i>
AML mit Myelodysplasie-bezogenen zytogenetischen Anomalien Komplexer Karyotyp: ≥ 3 nicht verwandte klonale Chromosomenanomalien bei Fehlen anderer klassenbestimmender wiederkehrender genetischer Anomalien Unbalancierte Anomalien: del(5q)/t(5q)/add(5q); -7/del(7q); +8; del(12p)/t(12p)/add(12p); i(17q); -17/add(17p) oder del(17p); del(20q) und/oder idic(X)(q13) klonale Anomalien
AML, nicht anderweitig spezifiziert
Myeloisches Sarkom
Myeloische Proliferationen im Zusammenhang mit dem Down-Syndrom Transiente abnorme Myelopoese Myeloische Leukämie assoziiert mit dem Down-Syndrom
a: Tritt hauptsächlich bei Kleinkindern und Kindern auf. b: Die Kategorie MDS/AML wird nicht für die AML mit <i>BCR::ABL1</i> verwendet, aufgrund der Überlappung mit dem Progress von CML, <i>BCR::ABL1-positive</i> . Für die Diagnose einer AML ist außerdem ein Blastenanteil von ≥ 20 % im Knochenmark oder peripheren Blut notwendig. <i>ABL1</i> : Abelson Murine Leukemia Viral Oncogene Homolog 1; add(): additional material of unknown origin; <i>AFDN</i> : Afadin, Adherens Junction Formation Factor; <i>AFF1</i> : ALF Transcription Elongation Factor 1; AML: Akute Myeloische Leukämie; APL: Akute Promyelozytenleukämie; <i>ASXL1</i> : <i>ASXL</i> Transcriptional Regulator 1; <i>BCOR</i> : <i>BCL6</i> Corepressor; <i>BCR</i> : Breakpoint Cluster Region; bZIP: Basic Leucine Zipper Domain; <i>CBFA2T3</i> : <i>CBFA2/RUNX1</i> Partner Transcriptional Co-Repressor 3; <i>CBFB</i> : Core-Binding Factor Subunit Beta; <i>CEBPA</i> : <i>CCAAT</i> Enhancer Binding Protein Alpha; CML: Chronische Myeloische Leukämie; <i>CREBBP</i> : <i>CREB</i> Binding Protein; <i>DEK</i> : <i>DEK</i> Proto-Oncogene; del(): Deletion; <i>ELL</i> : <i>Elongation Factor For RNA Polymerase</i> iii; <i>ERG</i> : <i>ETS</i> Transcription Factor <i>ERG</i> ; <i>ETV6</i> : <i>ETS</i> Variant Transcription Factor 6; <i>EZH2</i> : <i>Enhancer Of Zeste 2 Polycomb Repressive Complex 2 Subunit</i> ; <i>FIP1L1</i> : <i>Factor Interacting With PAPOLA And CPSF1</i> ; <i>FUS</i> : <i>FUS</i> RNA Binding Protein; <i>GLIS2</i> : <i>GLIS</i> Family Zinc Finger 2; <i>GATA2</i> : <i>GATA</i> Binding Protein 2; ICC: <i>International Consensus Classification</i> ; idic(): isodizentrisches Chromosom; inv(): Inversion; <i>IRF2BP2</i> : <i>Interferon Regulatory Factor 2 Binding Protein 2</i> ; <i>KAT6A</i> : <i>Lysine Acetyltransferase 6A</i> ; <i>KMD5A</i> : <i>Lysine Demethylase 5A</i> ; <i>KMT2A</i> : <i>Lysine Methyltransferase 2A</i> ; <i>MECOM</i> : <i>MDS1 And EVI1 Complex Locus</i> ;

ICC-Klassifikation der AML
<p><i>MLF1: Myeloid Leukemia Factor 1; MLLT3: MLLT3 Super Elongation Complex Subunit; MLLT1: MLLT1 Super Elongation Complex Subunit; MLLT10: MLLT10 Histone Lysine Methyltransferase DOT1L Cofactor; MNX1: Motor Neuron And Pancreas Homeobox 1; MRTF1: Myocardin-related transcription factor 1; MYC: MYC Proto-Oncogene, BHLH Transcription Factor; MYH11: Myosin Heavy Chain 11; NPML: Nucleophosmin 1; NSD1: Nuclear Receptor Binding SET Domain Protein 1; NUP98: Nucleoporin 98 And 96 Precursor; NUP214: Nucleoporin 214; p: Genlokus im kurzen Chromosomenarm; PICALM: Phosphatidylinositol Binding Clathrin Assembly Protein; PML: PML Nuclear Body Scaffold; PRDM16: PR/SET Domain 16; RPN1: Ribophorin 1; q: Genlokus im langen Chromosomenarm; RARA: Retinoic Acid Receptor Alpha; RBM15: RNA Binding Motif Protein 15; RUNX1: Runt-Related Transcription Factor 1; RUNXIT1: RUNX1 Partner Transcriptional Co-Repressor 1; SF3B1: Splicing Factor 3b Subunit 1; SRSF2: Serine And Arginine Rich Splicing Factor 2; STAG2: Stromal Antigen 2; STAT3: Signal Transducer And Activator Of Transcription 3; STAT5B: Signal Transducer And Activator Of Transcription 5B; t(): Translokation; TBLXR1: TBLIX/Y Related 1; TET1: Tet Methylcytosine Dioxygenase 1; TP53: Tumor Protein P53; U2AF1: U2 Small Nuclear RNA Auxiliary Factor 1; ZBTB16: Zinc Finger And BTB Domain Containing 16; ZRSR2: Zinc Finger CCCH-Type, RNA Binding Motif And Serine/Arginine Rich 2</i></p> <p>Übernommen nach [9, 18].</p>

Prognose

Die Prognose bei Vorliegen einer AML ist von verschiedenen patienten- und krankheits-spezifischen Faktoren abhängig [1, 3, 20]. Die wichtigsten patientenspezifischen Faktoren sind Alter, Allgemeinzustand sowie vorliegende Vorerkrankungen und Komorbiditäten [1, 3, 20-22]. Ältere Patienten haben bei Erstdiagnose eine schlechtere Prognose als jüngere Patienten, da die Chance für das Erreichen einer CR mit steigendem Alter sinkt [1, 3]. Patienten mit einem Alter ≥ 65 Jahre haben selbst nach Standard-Induktionschemotherapie eine sehr schlechte Prognose, unabhängig von anderen prognostischen Faktoren [20]. Bei vielen älteren Patienten liegen zudem ein schlechter Allgemeinzustand (gemessen anhand des *Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status* [ECOG-PS]) und Vorerkrankungen und / oder Komorbiditäten vor, die ebenfalls zu einer schlechteren Prognose beitragen [1, 20-22]. Des Weiteren ist das Risiko für die therapieassoziierte Sterblichkeit bei älteren Patienten erhöht, so dass eine Standard-Induktionschemotherapie gemeinhin nicht für diese Patienten geeignet ist [1, 3, 20]. Unabhängig vom Alter und anderen patientenspezifischen Faktoren hat die sekundäre AML eine deutlich schlechtere Prognose als die *de novo* AML [1, 4, 13].

Als krankheitsspezifische prognostische Faktoren werden molekulargenetische und zytogenetische Veränderungen bezeichnet, anhand derer die AML in die Risikogruppen „günstig“, „intermediär“ und „ungünstig“ eingeteilt werden können [9]. Die Risikogruppen gemäß der Klassifikation des *European LeukemiaNet* (ELN) sind in Tabelle 3-4 dargestellt.

Tabelle 3-4: Risikogruppen gemäß der Klassifikation des ELN 2022

Risikogruppen gemäß der Klassifikation des ELN	
Risikogruppe	Aberrationen
Günstig	t(8;21)(q22;q22); <i>RUNX1-RUNXIT1</i> ^{a,b}
	inv(16)(p13.1q22) oder t(16;16)(p13.1;q22); <i>CBFB-MYH11</i> ^{a,b}

Risikogruppen gemäß der Klassifikation des ELN	
Risikogruppe	Aberrationen
	Mutiertes <i>NPM1</i> ^{a,c} ohne <i>FLT3</i> -ITD
	bZIP-In-Frame-mutiertes <i>CEBPA</i> ^d
Intermediär	Mutiertes <i>NPM1</i> ^{a,c} mit <i>FLT3</i> -ITD
	Wildtyp- <i>NPM1</i> mit <i>FLT3</i> -ITD
	t(9;11)(p22;q23); <i>MLL3-KMT2A</i> ^{a,c}
	Zytogenetische und / oder molekulare Aberrationen, die nicht als günstig oder ungünstig eingestuft wurden
Ungünstig	t(6;9)(p23;q34); <i>DEK-NUP214</i>
	t(v;11)(v;q23); <i>KMT2A</i> -Genumlagerung ^f
	t(9;22)(q34.1;q11.2); <i>BCR-ABL1</i>
	t(8;16)(p11;p13); <i>KAT6A-CREBBP</i>
	inv(3)(q21q26.2) oder t(3;3)(q21;q26.2); <i>GATA2</i> , <i>MECOM(EV1)</i>
	t(3q26.2;v); <i>MECOM(EV1)</i> -Genumlagerung
	-5 oder del(5q); -7; -17/abnl(17p)
	komplexer Karyotyp ^g , monosomaler Karyotyp ^h
	Mutiertes <i>ASXL1</i> , <i>BCOR</i> , <i>EZH2</i> , <i>RUNX1</i> , <i>SF3B1</i> , <i>SRSF2</i> , <i>STAG2</i> , <i>U2AF1</i> oder <i>ZRSR2</i> ⁱ
	Mutiertes <i>TP53</i> ^j

a: Hauptsächlich basierend auf Beobachtungen von intensiv behandelten Patienten. Die initiale Risikoeinstufung kann sich, basierend auf der Analyse der messbaren Resterkrankung, im Laufe der Behandlung verändern.

B: Gleichzeitiges Vorliegen von *KIT*- und / oder *FLT3*-Genmutationen haben keinen Einfluss auf die Risikoeinstufung.

C: AML mit *NPM1*-Mutation und ungünstigen zytogenetischen Anomalien wird als ungünstig eingestuft.

D: Nur In-Frame-Mutationen der Basic-Leucine-Zipper (bZIP) -Region von *CEBPA*, unabhängig davon, ob es sich um mono- oder biallelische Mutationen handelt, werden als günstig eingestuft.

E: Die t(9;11)(p21.3;q23.3) „sticht“ in Anwesenheit seltener, gleichzeitig auftretender ungünstiger Mutationen, d. h. dass selbst bei Vorliegen weiterer, als ungünstig einzustufende, Mutationen das Risiko als intermediär eingestuft wird.

F: Ausgenommen die partielle Tandemduplikation (PTD) von *KMT2A*.

g: Komplexer Karyotyp: ≥ 3 nicht verwandte klonale Chromosomenanomalien in Abwesenheit anderer klassenbestimmender, wiederkehrender genetischer Anomalien; schließt hyperdiploide Karyotypen mit drei oder mehr Trisomien (oder Polysomien) ohne strukturelle Anomalien aus.

H: Monosomaler Karyotyp: Anwesenheit von zwei oder mehreren verschiedenen Monosomien (ausgenommen Verlust von X- oder Y-Chromosomen) oder eine einzelne autosomale Monosomie in Kombination mit mindestens einer strukturellen Chromosomenanomalie (ausgenommen CBF-AML).

I: Aktuell sollten diese Marker nicht als ungünstige prognostische Marker angewandt werden, wenn sie gleichzeitig mit günstigen AML-Subtypen auftreten.

J: *TP53*-Mutation mit einem Varianten-Allel-Anteil von mindestens 10 %, unabhängig vom *TP53*-Allelstatus (mono- oder biallelische Mutation); *TP53*-Mutationen sind signifikant mit AML mit komplexem und monosomalem Karyotyp assoziiert.

ABL1: Abelson Murine Leukemia Viral Oncogene Homolog 1; abnl: Abnormal; *BCR*: Breakpoint Cluster Region; AML: Akute Myeloische Leukämie; *ASXL1*: *ASXL* Transcriptional Regulator 1; *BCOR*: *BCL6* Corepressor; bZIP: Basic Leucine Zipper Domain; CBF: Core-Binding Factor; *CBFB*: Core-Binding Factor Subunit Beta; *CEBPA*: *CCAAT* Enhancer Binding Protein Alpha; *CREBBP*: *CREB* Binding Protein; *DEK*: *DEK* Proto-Oncogene; del(): Deletion; *EZH2*: *Enhancer Of Zeste 2 Polycomb Repressive Complex 2 Subunit*; *FLT3*:

Risikogruppen gemäß der Klassifikation des ELN	
Risikogruppe	Aberrationen
<i>Fms Related Receptor Tyrosine Kinase 3; GATA2: GATA Binding Protein 2; inv(): Inversion; ITD: internal tandem duplications; KAT6A: Lysine Acetyltransferase 6A; KIT: KIT Proto-Oncogene, Receptor Tyrosine Kinase; KMT2A: Lysine Methyltransferase 2A; MECOM: MDS1 And EVI1 Complex Locus; MLLT3: MLLT3 Super Elongation Complex Subunit; MYH11: Myosin Heavy Chain 11; NPM1: Nucleophosmin 1; NUP214: Nucleoporin 214; p: Genlokus im kurzen Chromosomenarm; PTD: partielle Tandemduplikation; q: Genlokus im langen Chromosomenarm; RUNX1: Runt-Related Transcription Factor 1; RUNX1T1: RUNX1 Partner Transcriptional Co-Repressor; SF3B1: Splicing Factor 3b Subunit 1; SRSF2: Serine And Arginine Rich Splicing Factor 2; STAG2: Stromal Antigen 2; t(): Translokation; TP53: Tumor Protein P53; U2AF1: U2 Small Nuclear RNA Auxiliary Factor 1; ZRSR2: Zinc Finger CCCH-Type, RNA Binding Motif And Serine/Arginine Rich 2</i> Übernommen nach [9]	

Symptome

Die betroffenen Patienten zeigen zunächst unspezifische Symptome, die auf die Anämie (z. B. Müdigkeit, verminderte Leistungsfähigkeit, Blässe), die Neutropenie (insbesondere bakterielle Infektionen der Lunge, des Rachens und der Haut sowie systemische Mykosen) und die Thrombozytopenie (Petechien, Ekchymosen, Menorrhagien oder Epistaxis) zurückzuführen sind [3]. Ausgelöst von der Vergrößerung von Leber und / oder Milz durch die Infiltration von Leukoblasten in das Organewebe, können Abdominalschmerzen und Appetitlosigkeit auftreten [6]. Bei bis zu 50 % der Patienten werden geschwollene Lymphknoten am Hals, in den Achselhöhlen oder in der Leiste beobachtet. Zudem kann es durch die Ausbreitung der Blasten in den Knochen zu Knochen- und Gelenkschmerzen kommen [6]. Bei ca. 60 % der AML-Patienten liegt eine Leukozytose (starke Erhöhung der Zahl an Leukozyten im Blut) vor, die sich in schweren Fällen zu einer Leukostase ($> 100.000 / \mu\text{l}$) mit Hypoxie, pulmonalen Verschattungen, retinalen Einblutungen und neurologischen Symptomen entwickeln kann [3].

Diagnose

Die AML ist eine plötzlich auftretende und schnell fortschreitende Erkrankung, bei der ein schneller Beginn der Behandlung für den weiteren Verlauf entscheiden ist. Aufgrund der zunächst unspezifischen Symptome verzögert sich die Diagnosestellung allerdings häufig [6]. Für eine gesicherte AML-Diagnose sind neben der körperlichen Untersuchung und einer detaillierten Anamnese, ein Differenzialblutbild und eine Knochenmarksbiopsie notwendig. Die Blut- und Knochenmarksproben werden morphologischen (Zytomorphologie und Zytochemie), zytogenetischen (Chromosomenanalysen und *fluorescence in-situ hybridization* [FISH]) und molekulargenetischen (Nachweis von Mutationen und Translokationen) Analysen unterzogen, um die Diagnose zu sichern [3, 9].

Ergänzend zur Primärdiagnostik sollten weitere Untersuchungen durchgeführt werden. Dazu gehören die Bewertung des Allgemeinzustandes (anhand des ECOG-PS) und von Komorbiditäten, eine Hepatitis- und humane Immundefizienz-Virus (HIV) -Serologie sowie eine Gerinnungs- und Urinanalyse. Gegebenenfalls sollte ein Schwangerschaftstest durchgeführt und / oder fertilitätserhaltende Maßnahmen in Betracht gezogen werden [3, 9]. Außerdem wird die Durchführung eines Echokardiogramms (EKG), eines Herz-Echos, eines Röntgen-Thorax und

eines Lungenfunktionstests empfohlen [3, 9]. Bei Patienten, für die eine allogene Stammzelltransplantation (SZT) geeignet ist, sollte des Weiteren eine Typisierung des Haupthistokompatibilitätskomplexes (Humanes Leukozytenantigen-System, HLA) sowie eine Untersuchung des Zytomegalie-Virus-Status durchgeführt werden [3, 9].

Die empfohlenen Untersuchungen und Analysen zur Diagnosesicherung einer AML sind in Tabelle 3-5 aufgeführt.

Tabelle 3-5: Diagnostik bei Verdacht auf AML

Diagnostik bei Verdacht auf AML	
Diagnosesicherung	Blutbild und Differenzialblutbild
	Knochenmarkaspirat
	Knochenmark-Trepanationsbiopsie
	Immunphäotypisierung (Durchflusszytometrie), u. a. CD33 auf Blasten, CD4, CD56, CD123 und TCL1 zur Differenzierung einer BPDCN; MPO zu Linienzugehörigkeit
Genetische Analysen	Zytogenetik (FISH kann bei nicht erfolgreicher zytogenetischer Analyse durchgeführt werden: Nachweis von Translokationen [z. B. <i>RUNX1::RUNX1T1</i> , <i>CBFB::MYH11</i> , <i>KMT2A</i> , <i>MECOM</i> -Genfusionen] oder Verlust von Chromosomen [z. B. 5q, 7q oder 17p])
	Testung auf Genmutationen zur Diagnosesicherung und zur Identifikation therapeutischer Targets: <ul style="list-style-type: none"> – <i>FLT3</i>, <i>IDH1</i>, <i>IDH2</i> – <i>NPM1</i> – <i>CEBPA</i>, <i>DDX41</i>, <i>TP53</i>; <i>ASXL1</i>, <i>BCOR</i>, <i>EZH2</i>, <i>RUNX1</i>, <i>SF3B1</i>, <i>SRSF2</i>, <i>STAG2</i>, <i>U2AF1</i>, <i>ZRSR2</i>
	Testung auf Genneuordnung: <i>PML::RARA</i> , <i>CBFB::MYH11</i> , <i>RUNX1::RUNX1T1</i> , <i>KMT2A</i> -Neuordnung, <i>BCR::ABL1</i> , andere Fusionsgene (sofern vorhanden)
	Weitere Gene, die bei Erstdiagnose getestet werden sollten: <i>ANKRD26</i> , <i>BCORL1</i> , <i>BRAF</i> , <i>CBL</i> , <i>CSF3R</i> , <i>DNMT3A</i> , <i>ETV6</i> , <i>GATA2</i> , <i>JAK2</i> , <i>KIT</i> , <i>KRAS</i> , <i>NRAS</i> , <i>NF1</i> , <i>PHF6</i> , <i>PPM1D</i> , <i>PTPN11</i> , <i>RAD21</i> , <i>SETBP1</i> , <i>TET2</i> , <i>WT1</i>
Medizinische Vorgeschichte	Anamnese (inkl. Detaillierte Familienanamnese und Blutungsanamnese des Patienten)
	Evaluierung der Komorbiditäten
Ergänzende Untersuchungen / Maßnahmen	Vollständiger körperlicher Untersuchungsbefund
	Allgemeinzustand (ECOG-PS)
	Geriatrisches Assessment (optional)
	Klinische Chemie, Gerinnungstests, Urinanalyse
	Tests auf Hepatitis A, B, C; HIV; CMV; EBV; HSV; VZV
	Serum-Schwangerschaftstest
	Informationen zur Kryokonservierung von Eizellen und Spermien

Diagnostik bei Verdacht auf AML	
	Prüfung der Eignung für eine allogene SZT (einschließlich HLA-Typisierung)
	Röntgen des Brustkorbs, 12-Kanal-Elektrokardiogramm, Echokardiographie oder MUGA (je nach Indikation)
	Computertomographie des Brustkorbs (je nach Indikation)
	Lumbalpunktion (bei entsprechender Indikation)
	Speicherung von Proben und Hintergrundinformationen des Patienten in Biobanken
<p><i>ABL1: Abelson Murine Leukemia Viral Oncogene Homolog 1; ANKRD26: Ankyrin Repeat Domain Containing 26; ASXL1: ASXL Transcriptional Regulator 1; BCOR: BCL6 Corepressor; BCORL1: BCL6 Corepressor Like 1; BCR: Breakpoint Cluster Region; BPDCN: Blastische plasmazytoide dendritische Zellneoplasie; BRAF: B-Raf Proto-Oncogene, Serine/Threonine Kinase; CBL: Cbl Proto-Oncogene; CFBF: Core-Binding Factor Subunit Beta; CD: Cluster of Differentiation; CEBPA: CCAAT Enhancer Binding Protein Alpha; CMV: Zytomegalievirus; CSF3R: Colony Stimulating Factor 3 Receptor; DDX41: DEAD-Box Helicase 41; DNMT3A: DNA Methyltransferase 3 Alpha; EBV: Epstein-Barr-Virus; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; ETV6: ETS Variant Transcription Factor 6; EZH2: Enhancer Of Zeste 2 Polycomb Repressive Complex 2 Subunit; FISH: Fluorescence in-situ hybridization; FLT3: Fms Related Receptor Tyrosine Kinase 3; GATA2: GATA Binding Protein 2; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; HLA: Humanes Leukozytenantigen-System; HSV: Herpes Simplex Virus; IDH1: Isocitrate Dehydrogenase (NADP(+)) 1; IDH2: Isocitrate Dehydrogenase (NADP(+)) 2; JAK2: Janus-Kinase 2; KIT: KIT Proto-Oncogene, Receptor Tyrosine Kinase; KMT2A: Lysine Methyltransferase 2A; KRAS: KRAS Proto-Oncogene, GTPase; MECOM: MDS1 And EVI1 Complex Locus; MPO: Myeloperoxidase; MUGA: Multiple-gated acquisition scan (Radionuklidventrikulographie); MYH11: Myosin Heavy Chain 11; NF1: Neurofibromin 1; NPM1: Nucleophosmin 1; NRAS: NRAS Proto-Oncogene, GTPase; p: Genlokus im kurzen Chromosomenarm; PHF6: PHD Finger Protein 6; PML: PML Nuclear Body Scaffold; PPM1D: Protein Phosphatase, Mg²⁺/Mn²⁺ Dependent 1D; PTPN11: Protein Tyrosine Phosphatase Non-Receptor Type 11; q: Genlokus im langen Chromosomenarm; RAD21: RAD21 Cohesin Complex Component; RARA: Retinoic Acid Receptor Alpha; RUNX1: Runt-Related Transcription Factor 1; RUNX1T1: RUNX1 Partner Transcriptional Co-Repressor 1; SETBP1: SET Binding Protein 1; SRSF2: Serine And Arginine Rich Splicing Factor 2; SF3B1: Splicing Factor 3b Subunit 1; SZT: Stammzelltransplantation; STAG2: Stromal Antigen 2; TCL1: TCL1 Family AKT Coactivator A; TET2: Tet Methylcytosine Dioxygenase 2; TP53: Tumor Protein P53; U2AF1: U2 Small Nuclear RNA Auxiliary Factor 1; VZV: Varizella-Zoster-Virus; WT1: WT1 Transcription Factor; WHO: World Health Organization; ZRSR2: Zinc Finger CCCH-Type, RNA Binding Motif And Serine/Arginine Rich 2</i></p> <p>Übernommen nach [3, 9]</p>	

Behandlung

Die Behandlung einer AML sollte an einem hämatologisch-onkologischen Zentrum durchgeführt werden, da die optimale Behandlungsstrategie basierend auf der Einschätzung von erfahrenen Behandlern und patientenindividuell festgelegt werden muss [3]. Hierbei gilt es insbesondere festzustellen, ob eine Standard-Induktions-chemotherapie für den Patienten geeignet ist. Bei Eignung ist das Erreichen der CR und schlussendlich die Heilung das Therapieziel. Ist die Standard-Induktionschemotherapie nicht für den Patienten geeignet, wird eine Verlängerung der Überlebensdauer unter Erhaltung einer möglichst hohen Lebensqualität durch die Behandlung angestrebt [3, 9].

Patienten, für die eine Standard-Induktionschemotherapie geeignet ist

Im Allgemeinen werden Patienten < 75 Jahre zu dieser Gruppe gezählt. Bei jungen Patienten mit nicht abgeschlossener Familienplanung sollten gegebenenfalls fertilitätserhaltende Maßnahmen in Betracht gezogen werden [3]. Für die Standard-Induktionschemotherapie stellen Cytarabin und Anthrazykline die wichtigsten Komponenten dar. Weitere Zytostatika, die in der AML-Therapie Anwendung finden, sind Etoposid, Mitoxantron und Thioguanin [3]. Die Standard-Induktionschemotherapie folgt einem festgelegten Induktionsschema, das basierend auf den Ergebnissen der genetischen Diagnostik und der Dringlichkeit des Therapiebeginns patientenindividuell gewählt wird. Bei Patienten, die keiner speziellen Subgruppe zugeordnet werden oder bei denen eine Indikation für einen unmittelbaren Therapiebeginn vorliegt (z. B. bei Vorliegen einer Leukostase, eines Tumorlysesyndroms oder bei entgleister Gerinnung) wird das 7+3-Schema eingesetzt. Die Patienten erhalten drei Tage ein Anthrazyklin / Anthracendion (z. B. Daunorubicin, Idarubicin oder Mitoxantron) gefolgt von einer siebentägigen Gabe von Cytarabin [3, 9]. Bei Vorliegen bestimmter Genmutationen oder AML-Subtypen stehen alternative Induktionsschemata zur Verfügung, bei denen das 7+3-Schema durch Gemtuzumab Ozogamicin oder Midostaurin ergänzt wird [3, 9].

Das Erreichen einer CR ist das erste Etappenziel der Standard-Induktionschemotherapie. Diese ist definiert, durch einen Blastenanteil im Knochenmark von < 5 %, die Abwesenheit von Auerstäbchen und extramedullären Manifestationen, einer Neutrophilen-Konzentration $\geq 1000 / \mu\text{l}$ und einer Thrombozyten-Konzentration $\geq 100.000 / \mu\text{l}$ sowie eine Abwesenheit von Blasten im peripheren Blut [3]. Um die CR zu erhalten und ein Rezidiv zu vermeiden, folgt auf die Standard-Induktionschemotherapie eine Postremissionstherapie [3]. Die Postremissionstherapie kann entweder medikamentös oder durch eine allogene Stammzelltransplantation (SZT) erfolgen. Für die medikamentöse Konsolidierung kommen intermediär- oder hochdosiertes Cytarabin, Midostaurin oder orales Azacitidin zum Einsatz. Gemtuzumab Ozogamicin kann ebenfalls in der Postremissionstherapie angewandt werden, wobei der Stellenwert dieser Option aktuell noch unklar ist [3]. Die Wahl der angewandten Medikamente und ob für einen Patienten die allogene SZT infrage kommt, hängt unter anderem mit den der AML zugrundeliegenden Genmutationen und der Verfügbarkeit eines passenden Stammzellenspenders zusammen, welche die Prognose und die Therapieentscheidung entscheidend beeinflussen [1, 3].

Patienten, für die eine Standard-Induktionschemotherapie nicht geeignet ist

Die Standard-Induktionschemotherapie stellt jedoch nicht für alle AML-Patienten eine geeignete Therapieoption dar, da bei ihnen aufgrund der hohen Toxizität ein höheres Risiko für therapieassoziierte Sterblichkeit besteht („unfit“). So wurde z. B. gezeigt, dass die 2-Monats-Letalitätsrate bei Patienten ≥ 75 Jahre unter Standard-Induktionschemotherapie 33 % beträgt und diese mit dem Alter weiter zunimmt [23]. Um die Eignung einer Standard-Induktionschemotherapie festzustellen, erfolgt eine patientenindividuelle Nutzen-Risiko-Abwägung [9]. Aus den Kriterien, die im Rahmen von klinischen Studien herangezogen werden, um die Eignung einer Standard-Induktionschemotherapie für die Patienten festzustellen, lassen sich auch Empfehlungen für die klinische Praxis ableiten [9]. In nationalen und internationalen Leitlinien finden sich diese Empfehlungen in Form von Kriterien wieder,

die allerdings nicht einheitlich sind [3, 9, 24]. Die Erfüllung eines der Kriterien ist ausreichend, um die Standard-Induktionstherapie als für den Patienten ungeeignet einzustufen [3, 24].

Aufgrund des erhöhten Risikos für eine therapieassoziierte Sterblichkeit, wird ein biologisches Alter über 75 Jahre gemeinhin als unvereinbar mit einer Standard-Induktionstherapie angesehen [3]. Allerdings kann für einzelne Patienten ≥ 75 Jahre die Standard-Induktionstherapie eine Option sein, wenn keine relevanten Komorbiditäten vorliegen und es sich um einen günstigen AML-Subtypen handelt [9]. Das Vorliegen von relevanten Komorbiditäten ist, unabhängig vom Alter, ebenfalls ein Ausschlusskriterium für eine Standard-Induktionstherapie [3]. Als relevante Komorbiditäten gelten schwere Herzerkrankungen (z. B. eine behandlungsbedürftige kongestive Herzinsuffizienz, eine Ejektionsfraktion $\leq 50\%$ oder eine chronisch stabile Angina) [9, 24], schwere Lungenerkrankungen (z. B. eine Diffusionskapazität der Lunge für Kohlenmonoxid [DL_{CO}] $\leq 65\%$ oder eine Einsekundenkapazität [FEV₁] $\leq 65\%$) [9, 24], eine Kreatinin-Clearance < 45 ml/min oder Lebererkrankungen mit einer Gesamtbilirubin-Konzentration $> 1,5$ -fach über dem oberen Normalwert [9]. Zudem gilt jede Komorbidität als relevant, die der Behandler, patientenindividuell, als unvereinbar mit einer Standard-Induktionstherapie einstuft [9, 24].

Neben den oben genannten Komorbiditäten, liegen insbesondere bei älteren Patienten oft auch altersbedingte Vorerkrankungen vor [25], die einen maßgeblichen Einfluss auf die Therapieentscheidung haben können. Anhand des *Charlson Comorbidity Index* (CCI) oder auch des *Hematopoietic Cell Transplantation-specific Comorbidity Index* (HCT-CI) lassen sich Komorbiditäten und Vorerkrankungen danach einteilen, welche Auswirkungen diese auf die mit der Grunderkrankung verbundene Mortalität haben [26, 27]. Des Weiteren werden diese Indizes zur Abschätzung des therapieassoziierten Mortalitätsrisikos von hämato-onkologischen Patientenkohorten herangezogen [28]. Neben den Komorbiditäten, die für sich genommen als Ausschlusskriterium für eine Standard-Induktionstherapie gelten, werden von den Indizes weitere Vorerkrankungen, wie z. B. Diabetes, zerebrovaskuläre Erkrankungen (Schlaganfall, transitorische ischämische Attacke [TIA]), rheumatologische Erkrankungen oder auch Depressionen, berücksichtigt [26, 27]. Eine Studie basierend auf Registerdaten aus Schweden ergab, dass in der Alterskohorte der 70- bis über 80-Jährigen über 50 % der Patienten Vorerkrankungen und Komorbiditäten aufwiesen. Bei Patienten, die zum Zeitpunkt der Erstdiagnose der AML bereits unter Komorbiditäten oder Vorerkrankungen litten, zeigte sich außerdem eine höhere allgemeine (*all-cause*) und krebsspezifische (*cancer-specific*) Sterblichkeit [22]. Das Vorliegen von Komorbiditäten und Vorerkrankungen ist dementsprechend für die Therapieentscheidung äußerst relevant und zeigt sich auch darin, dass Patienten, bei denen eine oder mehrere Komorbiditäten / Vorerkrankung vorliegen, seltener eine Standard-Induktionstherapie erhalten [29].

Ein schlechter Allgemeinzustand (ECOG-PS) stellt ebenfalls ein Ausschlusskriterium für die Standard-Induktionstherapie dar [3, 9, 24]. Der ECOG-PS erfasst den physischen Zustand der Patienten und ermöglicht eine Einschätzung des allgemeinen Wohlbefindens und der Einschränkungen im täglichen Leben. Die Standard-Induktionstherapie gilt für Patienten

mit einem ECOG-PS > 2 bzw. ≥ 3 als nicht geeignet [3, 9, 24]. Des Weiteren stellen geringe Heilungschancen aufgrund ungünstiger Zytogenetik sowie die Ablehnung einer Standard-Induktionschemotherapie durch den Patienten Ausschlusskriterien dar [3].

Bei der überwiegenden Mehrheit der Patienten, für die eine Standard-Induktionschemotherapie keine geeignete Therapieoption mehr darstellt, besteht das Therapieziel darin, das Überleben unter Erhaltung einer möglichst hohen Lebensqualität zu verlängern. Den Patienten soll neben *Best-Supportive-Care* (BSC) eine zytoreduktive ambulante Chemotherapie angeboten werden [3]. Hierbei gehört die Kombination des Apoptoseregulator-Bcl-2-Inhibitors Venetoclax mit einer hypomethylierenden Substanz (HMA) wie z. B. 5-Azacitidin oder Decitabin zum Behandlungsstandard [3, 9, 30]. Dieses Therapieregime führt zwar zu einer deutlichen Verlängerung des Gesamtüberlebens, geht aber gleichzeitig mit Zytopenien (insbesondere einer ausgeprägten Neutropenie) einher, wodurch die Wahrscheinlichkeit infektiöser Komplikationen steigt [3]. Alternativ kann Venetoclax auch in Kombination mit niedrigdosiertem Cytarabin (LDAC) verabreicht werden [3, 9, 30], allerdings ist diese Kombination in Deutschland nicht zugelassen [3]. Eine weitere Behandlungsoption stellt die Kombination von LDAC mit dem Hedgehog-Inhibitor Glasdegib dar, die im Vergleich zur LDAC-Monotherapie zu einer höheren Ansprechrate und einer signifikanten Verlängerung des Überlebens führt [3, 30]. Ebenso werden unter HMA-Monotherapie höhere Ansprechraten und eine verlängerte Überlebensdauer im Vergleich zu LDAC beobachtet, sodass die HMA-Monotherapie zu bevorzugen ist [3]. Die LDAC-Monotherapie gilt bereits heute als historischer Standard und wird nur noch bei Kontraindikationen gegen den Einsatz von HMA oder bei progredienter Erkrankung empfohlen [3]. In seltenen Fällen kann sich der Zustand von Patienten, für die eine Standard-Induktionschemotherapie bei Erstdiagnose nicht infrage kam, durch die Behandlung so verbessern, dass diese Patienten doch noch in ein kurativ intendiertes Therapieregime überführt werden können [3].

Charakterisierung der Zielpopulation

Gemäß Fachinformation wird die Fixkombination Decitabin / Cedazuridin (Inaqovi[®])

„...angewendet als Monotherapie bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML), für die eine Standard-Induktionschemotherapie nicht in Frage kommt.“

Die Zielpopulation umfasst erwachsene Patienten ab 18 Jahren mit einer neu diagnostizierten *de novo* oder sekundären AML, für die eine Standard-Induktionschemotherapie nicht geeignet ist. Als nicht geeignet gilt die Standard-Induktionschemotherapie für AML-Patienten, bei denen aufgrund der hohen Toxizität ein höheres Risiko für therapieassoziierte Sterblichkeit besteht. Im Allgemeinen sind dies Patienten ≥ 75 Jahre, Patienten mit relevanten Komorbiditäten oder Vorerkrankungen, Patienten mit einem schlechten Allgemeinzustand sowie Patienten mit geringen Heilungschancen aufgrund ungünstiger Zytogenetik [3, 9, 24]. Des Weiteren stellt die Ablehnung der Therapie durch den Patienten ein Ausschlusskriterium für eine Standard-Induktionschemotherapie dar [3].

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

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

Krankheitslast

Die Proliferation von abnormalen Myeloblasten und die Verdrängung von gesunden Blutzellen verursachen bei AML-Patienten ein breites Spektrum an Symptomen [31, 32]. Insbesondere die Anämie führt zu Fatigue und Schwäche, während durch die Neutropenie das Risiko für Infektionen signifikant erhöht ist. Ein weiteres Risiko für Komplikationen stellen Blutungen dar, die als Folge der Thrombozytopenie auftreten. Die Patienten leiden bspw. an wiederholt auftretendem Nasenbluten und es kommt häufig zu Blutergüssen [3, 33]. Die Prävalenz dieser Symptome ist hoch. So zeigte eine Real-World-Studie von 2014, dass 91 % der AML-Patienten von Fatigue betroffen waren, 58 % litten unter Übelkeit, 69 % berichteten von bedeutsamen Schmerzen und bei 53 % lag Kurzatmigkeit vor [34]. In einer Patientenbefragung, die der pharmazeutische Unternehmer im Rahmen einer Studie zur Patientenpräferenz im Jahr 2021 durchgeführt hat, berichteten die teilnehmenden Patienten über ihre Erfahrungen und die Belastungen im Leben mit AML [35]. Auch in dieser Erhebung gaben über 50 % der Patienten Fatigue als eines der häufigsten Symptome der Erkrankung an. Die Patienten beschrieben, dass sie sich spürbar physisch geschwächt und müde fühlen und sich häufiger ausruhen müssen. Dies führt ebenfalls dazu, dass soziale Aktivitäten (z. B. Freunde treffen, Reisen etc.) nicht mehr wahrgenommen werden können [35]. Des Weiteren wurde von dermatologischen und gastrointestinalen Symptomen, wie z. B. Ekzemen, Diarrhö, Magenkrämpfen und Reflux berichtet. Mehr als die Hälfte der Patienten (57 %) gaben an, dass ihre Symptome derartig ausgeprägt sind, dass sie nicht länger in der Lage sind, ihrer Arbeit nachzugehen [35]. Die Einschränkungen durch die AML-Symptomatik wirken sich ebenfalls auf den Alltag der Patienten aus. Viele Patienten beschrieben, dass sie sich in ihrer Selbständigkeit eingeschränkt fühlen und bei der Ausübung alltäglicher Aktivitäten, wie Kochen, Einkaufen oder Autofahren, auf die Unterstützung von Freunden oder Familienangehörigen angewiesen sind [35]. Die berichteten Einschränkungen in den verschiedenen Lebensbereichen der AML-Patienten haben ebenfalls emotionale Auswirkungen. So äußerten etliche Patienten, dass sie sich häufig ängstlich und besorgt fühlten, weil sie aufgrund der Schwere der Erkrankung nicht wissen, wie es weitergeht [35]. Des Weiteren sind viele AML-Patienten aufgrund der gestörten Blutbildung auf regelmäßige Bluttransfusionen zur Krankheitskontrolle angewiesen [32]. Unbehandelt schreitet die AML rapide fort und führt, oftmals aufgrund von Blutungen oder Infektionen, innerhalb von wenigen Monaten nach der Diagnose zum Tod [1].

Therapeutischer Bedarf

Therapieziel und bisherige Behandlungsmöglichkeiten

Das Therapieziel bei AML-Patienten, für die eine Standard-Induktionschemotherapie nicht geeignet ist, ist eine möglichst langanhaltende Krankheitskontrolle mit Verlängerung der Überlebensdauer bei gleichzeitiger Aufrechterhaltung einer hohen Lebensqualität. Dabei geht es nicht nur um die Reduzierung von Komplikationen, die als Folge der AML auftreten, sondern auch darum, die sozioökonomischen Umstände der Patienten sowie ihre Wünsche in Bezug auf die gewählte Behandlung individuell zu berücksichtigen [9, 36]. So kann z. B. für Patienten, für die eigentlich eine Standard-Induktionschemotherapie geeignet wäre, die Möglichkeit einer ambulanten statt einer stationären Behandlung wichtiger sein als die größtmögliche Wirksamkeit, sodass sie sich gegen die Standard-Induktionschemotherapie entscheiden [36].

Patienten, für die eine Standard-Induktionschemotherapie nicht geeignet ist, wurden in der Vergangenheit hauptsächlich mit hypomethylierenden Substanzen (HMA), z. B. Azacitidin oder Decitabin, behandelt. Dazu kamen weitere unterstützende Maßnahmen, wie *Best-Supportive-Care* (BSC) [1, 3]. Die Behandlung mit HMA weist zwar eine geringere Toxizität als eine Standard-Induktionschemotherapie auf, gleichzeitig sind die Chancen für eine Remission und ein längeres Überleben niedriger [37]. Azacitidin und Decitabin werden subkutan (s.c.) oder intravenös (i.v.) an mehreren aufeinanderfolgenden Tagen in einem Zyklus gegeben, ein Zyklus beträgt dabei 28 Tage [38, 39]. Die Gabe von Azacitidin erfolgt subkutan an sieben aufeinander folgenden Tagen je Zyklus im Behandlungszentrum [38]. Decitabin wird als einstündige Infusion an fünf aufeinander folgenden Tagen je Zyklus verabreicht und die Behandlung findet ebenfalls im Behandlungszentrum statt [39]. Bei HMA wird empfohlen erst nach 3–4 Monaten eine Wirksamkeitsüberprüfung durchzuführen, da aufgrund des Wirkmechanismus der HMA gegebenenfalls erst nach dieser Zeit ein Ansprechen festgestellt werden kann [3]. Dementsprechend sollten Azacitidin mindestens 6 Zyklen und Decitabin mindestens 4 Zyklen angewandt werden [38, 39] (Tabelle 3-6).

Seit 2021 ist Venetoclax in Kombination mit einer HMA (Azacitidin, Decitabin) als weitere Behandlungsoption für AML-Patienten zugelassen, für die eine Standard-Induktionschemotherapie nicht geeignet ist. Diese Kombinationstherapie führt im Vergleich zur HMA-Monotherapie zu höheren Remissionsraten und zu einer Verlängerung der Überlebensdauer [3], allerdings geht diese mit teils schweren Nebenwirkungen einher. Es können z. B. Zytopenien auftreten, insbesondere eine Neutropenie und Thrombozytopenie, die zu Komplikationen durch Infektionen und Blutungen führen können [3]. Des Weiteren kann sich ein Tumorlysesyndrom (TLS) entwickeln. Das TLS ist eine potenziell lebensbedrohliche Stoffwechselentgleisung, die dadurch verursacht wird, dass es aufgrund der Chemotherapie zu einer plötzlichen Zerstörung vieler Tumorzellen kommt, deren Zellbestandteile (Metabolite) den Organismus überfluten [40]. Das Risiko der Nebenwirkungen muss daher sorgfältig gegenüber dem Nutzen abgewogen werden und sollte auch bei der Aufklärung der Patienten über die verschiedenen Behandlungsoptionen angesprochen werden. Venetoclax wird täglich oral eingenommen, während die HMA im Behandlungszentrum subkutan oder intravenös an fünf bis sieben Tagen in jedem 28-Tage-Zyklus verabreicht werden [41]. Venetoclax wird in

Kombination mit einer HMA bis zu einer Krankheitsprogression oder inakzeptablen Toxizität angewandt (Tabelle 3-6).

Eine weitere Therapieoption stellt die Kombination von Glasdegib mit niedrig dosiertem Cytarabin (LDAC) dar, die bereits seit 2020 zugelassen ist [3]. Diese Kombination führt gegenüber der LDAC-Monotherapie zu einer höheren Remissionsrate und einer signifikanten Verlängerung des Gesamtüberlebens [42]. Glasdegib wird täglich oral eingenommen, LDAC wird im Behandlungszentrum subkutan an 10 aufeinanderfolgenden Tagen in jedem 28-tägigen Zyklus verabreicht. Die Behandlung mit Glasdegib soll solange fortgesetzt werden, solange der Patient einen klinischen Nutzen von der Behandlung hat [43] (Tabelle 3-6).

Werden die verfügbaren Behandlungsoptionen (Venetoclax + HMA, Glasdegib + LDAC, subkutane / intravenöse HMA) nicht vertragen oder lehnt der Patient diese ab, stehen nur noch sehr wenige, in ihrer Wirksamkeit sehr limitierte, Behandlungsoptionen zu Verfügung. In dieser Situation kann eine LDAC-Monotherapie, die heute schon als historischer Standard gilt und vom G-BA bereits im Nutzenbewertungsverfahren zu Venetoclax (D-696) nicht mehr als zweckmäßig eingestuft wurde, zum Einsatz kommen, da diese eine höhere Wirksamkeit aufweist als Hydroxyurea [3]. LDAC wird subkutan an 10 aufeinanderfolgenden Tagen in jedem 28-Tage-Zyklus im Behandlungszentrum verabreicht [44]. Im Rahmen von BSC kommen Hydroxyurea und Bluttransfusionen zum Einsatz [3, 9]. Mit BSC werden allerdings nur die Symptome der AML, nicht aber die Erkrankung an sich behandelt, sodass diese Patienten keine andauernde Remission erreichen können und ihre Prognose äußerst schlecht ist [45].

Tabelle 3-6: Anzahl der arzneimittelbezogenen Arztbesuche pro Jahr bei den bisher verfügbaren Therapieoptionen

Arzneimittel	Art der Applikation	Häufigkeit der Anwendung	Arzneimittelbezogene Arztbesuche pro Jahr
HMA-Monotherapie Azacitidin ^a Decitabin ^b	i.v. / s.c. i.v.	7 Tage / Zyklus 5 Tage / Zyklus	104 78
Glasdegib ^c + LDAC ^d	Oral s.c.	1 x täglich 10 Tage / Zyklus	142
Venetoclax ^e + Azacitidin ^a + Decitabin ^b	Oral i.v. / s.c. i.v.	1 x täglich 7 Tage / Zyklus 5 Tage / Zyklus	78-104

a: Gemäß Fachinformation beträgt ein Zyklus 28 Tage. Azacitidin sollte für mindestens 6 Zyklen angewandt werden, pro Jahr ergeben sich 13 Behandlungszyklen. Vor jedem Behandlungszyklus sollte ein großes Blutbild erstellt werden [38]. Dadurch ist jeden Monat neben der eigentlichen Behandlung ein zusätzlicher, arzneimittelbezogener Arztbesuch notwendig.

b: Gemäß Fachinformation beträgt ein Zyklus 28 Tage. Decitabin sollte für mindestens 4 Zyklen angewandt werden, pro Jahr ergeben sich 13 Behandlungszyklen. Vor jedem Behandlungszyklus sollte ein Differenzialblutbild erstellt werden [39]. Dadurch ist jeden Monat neben der eigentlichen Behandlung ein zusätzlicher, arzneimittelbezogener Arztbesuch notwendig.

Arzneimittel	Art der Applikation	Häufigkeit der Anwendung	Arzneimittelbezogene Arztbesuche pro Jahr
<p>c: Glasdegib wird täglich oral eingenommen, solange der Patient einen klinischen Nutzen von der Behandlung hat. Während der Dauer der Therapie sollten Elektrolyte und Nierenfunktion einmal monatlich überwacht werden [43]. Dadurch ist jeden Monat neben der eigentlichen Behandlung ein zusätzlicher, arzneimittelbezogener Arztbesuch notwendig.</p> <p>d: Ein Zyklus beträgt 28 Tage, pro Jahr ergeben sich 13 Behandlungszyklen [44].</p> <p>e: Venetoclax wird täglich oral eingenommen. Venetoclax wird in Kombination mit einem HMA bis zu einer Krankheitsprogression oder inakzeptablen Toxizität angewendet. Entsprechend der Fachinformationen von Azacitidin und Decitabin, sollte vor jedem Behandlungszyklus ein Blutbild erstellt werden [41]. Dadurch ist jeden Monat neben der eigentlichen Behandlung ein zusätzlicher, arzneimittelbezogener Arztbesuch notwendig. Da die LDAC-Monotherapie bereits als historischer Standard gilt [3] und auch vom G-BA nicht mehr als zweckmäßig eingestuft wird, wird sie in dieser Tabelle nicht aufgelistet [46].</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HMA: <i>Hypomethylating agent</i> (hypomethylierende Substanz); i.v.: intravenös; LDAC: <i>Low-dose cytarabine</i> (niedrigdosiertes Cytarabin); s.c.: subkutan; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie</p>			

Limitationen der bisherigen Therapie

Hohe Therapiebelastung aufgrund der intravenösen / subkutanen Applikation

Die AML zeichnet sich nicht nur durch eine hohe Krankheitslast aus, die bisherigen Behandlungsoptionen gehen auch alle mit einer erheblichen Therapiebelastung einher und nur selten verbessert sich der Gesundheitszustand der Patienten derart, dass eine anschließende kurativ intendierte Behandlung möglich wird [3, 37]. Der signifikanten Verlängerung der Überlebensdauer und den höheren Remissionsraten, die insbesondere durch die Kombination aus Venetoclax + HMA erreicht werden, steht die Belastung durch die Therapieregime gegenüber. Die Behandlung der betroffenen Patienten, kann sich über Monate oder Jahre erstrecken und je nach angewandter Therapie erfordert die Behandlung eine fünf- bis 10-tägige, intravenöse oder subkutane Verabreichung im Behandlungszentrum in jedem Behandlungszyklus [38, 39, 41]. Da die Behandlung der AML-Patienten, für die eine Standard-Induktionschemotherapie nicht geeignet ist, rein palliativ ausgerichtet ist, besteht das primäre Therapieziel jedoch nicht darin, ausschließlich das Überleben zu verlängern, sondern die Therapiebelastung auf ein Minimum zu reduzieren und eine möglichst hohe Lebensqualität zu gewähren.

Die intravenöse oder subkutane Verabreichung geht mit Nebenwirkungen einher, die sich negativ auf den Alltag und die Lebensqualität der Patienten auswirken. So kann z. B. aufgrund des für die intravenöse Anwendung benötigten, peripheren Venenzugangs eine Thrombophlebitis (Entzündung oberflächlicher Venen mit sekundärer Ausbildung von Thrombosen) auftreten [47]. Liegt bei den Patienten ein schlechter Zustand der peripheren Venen vor, z. B. aufgrund von vorgeschädigten Venen oder einer schwierigen Gefäßanatomie [48], besteht die Notwendigkeit für die Implantation eines Portkatheters, der eine weitere Belastung für die Patienten darstellt. Im Allgemeinen sind Portkatheter zwar gut verträglich und werden von den Patienten akzeptiert. Bei bis zu 15 % der Patienten kommt es jedoch zu Langzeitkomplikationen, die eine Entfernung des Portkatheters notwendig machen [49]. Der potenziell negative Einfluss des Portkatheters auf die Lebensqualität ist ebenfalls nicht zu

unterschätzen. Die Angst vor Komplikationen, die Sorge um den Umgang mit dem Katheter, kosmetische Bedenken, Unbehagen und der Einfluss des Implantats auf die täglichen Aktivitäten oder das soziale Leben stellen eine zusätzliche große Belastung für die Patienten dar [50]. Bei der subkutanen Anwendung treten häufig Nebenwirkungen wie Ausschlag, Entzündungen, Pruritus, Erytheme, Hämatome, Hautläsionen oder Blutungen an der Injektionsstelle auf. Diese Nebenwirkungen können eine begleitende Behandlung bspw. mit Antihistaminika, Kortikosteroiden und nichtsteroidalen Antiphlogistika (NSAIDs) erforderlich machen [38]. Die genannten Nebenwirkungen hängen direkt mit der Applikationsform der eingesetzten Arzneimittel zusammen und ein wiederholtes Auftreten bei demselben Patienten ist daher wahrscheinlich. In Anbetracht der hohen Anzahl an arzneimittelbezogenen Arztbesuchen (Tabelle 3-6) ergibt sich durch diese Nebenwirkungen eine erhebliche Belastung für die Patienten.

In einer nicht-interventionellen Querschnittsstudie wurden Patienten mit myelodysplastischem Syndrom (MDS) zu ihren Erfahrungen mit intravenös bzw. subkutan angewendeten HMA befragt [51]. Das MDS ist ebenfalls eine hämatologische Erkrankung und weist ähnliche Symptome wie die AML auf (z. B. Anämie, Zytopenien) [52]. Zur Behandlung des MDS werden ebenfalls HMA eingesetzt, die Anwendung erfolgt dabei analog zum Therapieregime bei AML: i.v. oder s.c. an 5 / 7 Tagen in jedem 28-tägigen Behandlungszyklus [38, 51]. Von den befragten Patienten erhielten 63 % eine intravenöse und 37 % eine subkutane HMA-Therapie. In beiden Gruppen berichteten die Patienten von Schmerzen, Schwellungen, Rötungen oder Unwohlsein während und nach der Applikation [51]. Bei den Patienten mit einer intravenösen Therapie gaben 66,3 % an, während und nach der Applikation unter diesen Beschwerden zu leiden, bei den Patienten mit einer subkutanen Therapie traten die Beschwerden bei fast allen Patienten während (92,3 %) oder nach der Applikation (94,2 %) auf. Zudem hielten die Beschwerden bei einem Großteil der Patienten (i.v.: 67,8 %; s.c.: 91,8 %) für mehr als 8 Stunden nach der Verabreichung an [51]. Die HMA-Therapie ist zudem für viele Patienten mit Ängsten verbunden. So gaben über 70 % der Patienten mit einer intravenösen und über 80 % der Patienten mit einer subkutanen HMA-Therapie an, dass sie vor oder während der Behandlung unter Ängsten leiden [51]. Über 65 % der Patienten berichteten außerdem von einer Beeinträchtigung der normalen täglichen Aktivitäten. Die sozialen Aktivitäten wurden von fast 75 % der Patienten mit intravenöser Behandlung und über 55 % der Patienten mit subkutaner Behandlung als beeinträchtigt bewertet [51].

Insbesondere die Notwendigkeit der regelmäßigen Klinik- und Arztbesuche schränken die Lebensqualität und den Alltag der betroffenen Patienten stark ein, umso mehr, wenn sich das Behandlungszentrum weit vom Wohnort entfernt befindet und die Anfahrt viel Zeit in Anspruch nimmt [51, 53]. Die Anzahl der arzneimittelbezogenen Arztbesuche beträgt, je nach gewählter Therapieoption, zwischen 78 und 142 pro Jahr (Tabelle 3-6). Wird eine i.v. verabreichte HMA eingesetzt, dauert allein die Infusion selbst eine Stunde, dazu kommen Reise-, Warte-, Vor- und Nachbereitungszeiten. Der zeitliche Aufwand für die Behandlung und die damit verbundenen Einschränkungen sind dementsprechend groß. Mit einem Median um die 70 Jahre [36, 54], ist die AML eine Erkrankung des hohen Alters und altersbedingte Komorbiditäten und Einschränkungen erschweren die Einhaltung des Therapieregimes

zusätzlich. So sind ältere Patienten z. B. nicht mehr gleichermaßen mobil im Vergleich zu jüngeren Patienten. Die Fahrt ins Behandlungszentrum kann oftmals nicht mehr selbstständig absolviert werden, sondern die Patienten sind darauf angewiesen, von Verwandten oder Freunden begleitet zu werden [51]. Diese Beeinträchtigungen im alltäglichen und sozialen Leben sowie die altersbedingten Einschränkungen können dazu führen, dass die Patienten die Behandlung vorzeitig oder direkt nach Erreichen einer Remission abbrechen [53]. Die Folge daraus ist oftmals ein rascher Progress der Erkrankung, gefolgt von einer nur kurzen Überlebensdauer [53].

Die häufigen Klinik- und Arztbesuche stellen neben den Einschränkungen im alltäglichen und sozialen Leben zudem für die AML-Patienten ein erhöhtes Infektionsrisiko dar. Beim Aufenthalt im Krankenhaus oder in einer Arztpraxis sind die immungeschwächten Patienten einer Vielzahl von Keimen und Erregern ausgesetzt, die nosokomiale Infektionen („Krankenhausinfektionen“) auslösen können. Die Infektionsanfälligkeit der AML-Patienten ist zum einen durch die AML selbst, zum anderen durch die Therapie der AML (z. B. Behandlung mit Zytostatika) begründet [55]. Da das Immunsystem der Patienten bedeutend geschwächt ist, können diese Infektionen einen schweren oder tödlichen Verlauf nehmen. Es existieren zwar Wirkstoffe, die bei AML-Patienten prophylaktisch gegen Infektionen eingesetzt werden (z. B. Breitspektrum-Antibiotika oder Antimykotika) [56], dennoch stellen Infektionen weiterhin eine der häufigsten Ursachen für Morbidität und Sterblichkeit dieser Patienten dar [57].

Mit Venetoclax und Glasdegib sind zwei oral verabreichbare Zytostatika verfügbar. Allerdings werden beide aufgrund ihrer jeweiligen Zulassung ausschließlich in Kombination mit Wirkstoffen angewendet, die entweder intravenös oder subkutan in den Behandlungszentren verabreicht werden müssen [38, 39, 41, 43]. Dementsprechend gehen auch diese Behandlungsoptionen mit den bereits genannten Nachteilen einher.

Es besteht ein hoher Bedarf an einer Therapie, die ausschließlich oral verabreicht wird

In einem Review, in dem die Patientenpräferenz hinsichtlich oraler und intravenöser Therapien bei verschiedenen onkologischen Erkrankungen analysiert wurde, gaben Krebspatienten in 12 von 14 Studien (aus verschiedenen onkologischen Indikationen und verschiedenen Therapielinien) an, eine orale Darreichungsform gegenüber einer intravenösen Darreichungsform zu bevorzugen. Als einer der häufigsten Gründe hierfür wurde genannt, dass die Behandlung mit oralen Therapien zu Hause stattfinden kann und dies aus Sicht der Patienten komfortabler ist, da z. B. die Anzahl an notwendigen Besuchen im Behandlungszentrum reduziert wird [58]. Die am häufigsten genannten Nachteile der intravenösen Behandlung waren Nebenwirkungen und die Behandlungsmodalitäten, d. h. die Notwendigkeit der regelmäßigen Behandlung im Krankenhaus / Behandlungszentrum [58]. In einer Querschnittstudie zur Patientenpräferenz von MDS-Patienten – die ähnliche Symptome wie AML-Patienten aufwiesen und die mit dem gleichen HMA behandelt wurden – gaben zwei Drittel der befragten Patienten (67,4 %) zudem an, dass eine orale Darreichungsform der HMA Vorteile gegenüber der intravenösen und subkutanen Darreichungsform hätte [51]. Ein Großteil der Patienten (82,3 %) gab des Weiteren an, dass eine orale Darreichungsform es einfacher

mache, mit der Krankheit umzugehen und 58,9 % versprachen sich mehr Autonomie [51]. Insgesamt äußerten fast 70 % der Patienten (69,5 %) den Wunsch, auf eine orale Therapie zu wechseln [51]. Begründet wurde dies mit der Annahme, dass es bei einer oralen Therapie im Vergleich zu einer intravenösen oder subkutanen Therapie weniger Beeinträchtigungen durch die Behandlung gäbe [51].

An der vom pharmazeutischen Unternehmer durchgeführten Patientenpräferenzstudie nahmen AML-Patienten teil, die bereits Erfahrungen mit oral und / oder parenteral (subkutan, intravenös) verabreichten Therapien hatten [35]. Die Möglichkeit, die Behandlung zu Hause durchzuführen, wurde von den Patienten als einer der Hauptvorteile der oralen Therapie genannt. Weitere Vorteile einer oralen Therapie waren die Einfachheit der Anwendung und die geringeren Nebenwirkungen [35]. Eine höhere Rate an Nebenwirkungen und Unwohlsein während der intravenösen Behandlung sowie injektionsassoziierte Nebenwirkungen, wie z. B. Hämatome nach der Injektion, wurden von den Patienten hingegen als bedeutende Nachteile der parenteralen Darreichungsformen gewertet. Der am häufigsten genannte Nachteil war jedoch die Notwendigkeit, für die Behandlung regelmäßig ein Krankenhaus oder ein Behandlungszentrum aufzusuchen [35]. Von jenen Patienten, die bereits Erfahrungen sowohl mit oralen als auch mit parenteralen Therapien hatten, bevorzugte die Mehrheit (71 %) die orale Darreichungsform [35].

Neben der Befragung der Patienten zu ihren Präferenzen basierend auf ihren bisherigen Erfahrungen, wurde den Patienten eine Profilbeschreibung der Fixkombination Decitabin / Cedazuridin als hypothetische, orale Therapie („Produkt X“) präsentiert. Die Patienten wurden gebeten, das präsentierte Profil zu kommentieren [35]. Alle Patienten (100 %) bewerteten das Profil als sehr ansprechend. Die Patienten begründeten dies unter anderem mit der Dauer der Verabreichung, der einfachen Anwendung unter Beibehaltung ihrer derzeitigen Routine und der oralen Darreichungsform. Zwei Drittel der Patienten gaben an, dass aus ihrer Sicht keine signifikanten Probleme oder Barrieren bei der Einhaltung dieses hypothetischen oralen Therapieregimes bestünden [35]. Wurden die Patienten vor die theoretische Wahl zwischen der hypothetischen oralen Darreichungsform und der subkutanen / intravenösen Darreichungsform der gleichen Wirksubstanz gestellt, bevorzugten nahezu alle Patienten (95 %) die orale Darreichungsform [35].

Des Weiteren wurde den Patienten ein hypothetisches Behandlungsszenario zwischen zwei AML-Behandlungen präsentiert: Eine bereits existierende Behandlungsoption mit einer subkutan verabreichten HMA (Behandlung A) und eine alternative Behandlungsoption (Behandlung B, Fixkombination Decitabin / Cedazuridin). Die Wirksamkeit und das Nebenwirkungsprofil der beiden Optionen waren vergleichbar. Mit diesem Szenario sollte die klinische Situation simuliert werden, in der ein Patient die Wahl zwischen einer oralen und einer subkutanen HMA hat [35]. Der Großteil der Patienten (76 %) gab an, die Behandlung B (oral) zu präferieren, während 14 % der Patienten sich für Behandlung A (subkutan) entscheiden würden. Die restlichen 10 % hatten keine Präferenz [35]. Die Patienten, die sich für die Behandlung A (subkutan) entschieden, nannten die Überwachung von Nebenwirkungen im Behandlungszentrum als Hauptvorteil dieser Behandlungsoption [35]. Wie auch in anderen

Befragungen zur Patientenpräferenz, gaben die Patienten, die sich für die Behandlung B (oral) entschieden, die komfortable Einnahme der HMA zu Hause als wichtigsten und bedeutendsten Vorteil an [35].

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die bislang verfügbaren Behandlungsoptionen für AML-Patienten, für die eine Standard-Induktionstherapie nicht geeignet ist, mit einer hohen Therapiebelastung einher gehen [51]. Die Patienten müssen für die Behandlung in jedem Zyklus an mehreren Tagen hintereinander ein Krankenhaus oder ein spezialisiertes Behandlungszentrum aufsuchen [38, 39, 41, 43]. Die vorhandenen Therapieregime wirken sich disruptiv auf den Alltag, die Lebensqualität und das soziale Leben der Patienten aus [51]. Die Wahl der passenden Therapieoption sollte daher immer auch den Patientenwillen miteinbeziehen. Die Aufrechterhaltung einer möglichst hohen Lebensqualität in der verbleibenden Lebenszeit kann für viele Patienten wichtiger sein als eine verlängerte Lebenszeit, in der die Lebensqualität jedoch durch die Therapiebelastung stark eingeschränkt ist. Insgesamt besteht für die Patienten unter den bisher verfügbaren Therapieoptionen daher eine hohe Therapiebelastung, die nicht selten dazu führt, dass die Patienten die Behandlung abbrechen. Ein rascher Progress der Erkrankung, gefolgt von einer nur kurzen Überlebensdauer ist dann unausweichlich [53]. Der therapeutische Bedarf an oralen Behandlungsoptionen mit vergleichbarer Wirksamkeit zur parenteralen Gabe und einem akzeptablen Nebenwirkungsprofil ist hoch.

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch die Fixkombination Decitabin / Cedazuridin

Durch die Entwicklung der Fixkombination von 35 mg Decitabin mit 100 mg Cedazuridin (Inaqovi®) steht nun zum ersten Mal für Patienten, für die eine Standard-Induktionschemotherapie nicht geeignet ist, eine HMA zur Verfügung, welche ausschließlich oral angewendet wird. Die Fixkombination Decitabin / Cedazuridin ersetzt somit die intravenöse bzw. subkutane Gabe vollumfänglich. Durch die orale Darreichungsform werden infusionsbedingte Reaktionen oder Reaktionen an der Einstichstelle gänzlich vermieden und die Therapiebelastung der Patienten deutlich reduziert. Auch die Implantation eines Portkatheters ist nicht mehr notwendig und es entfallen jegliche, damit zusammenhängende, Komplikationen und Arztbesuche. Da die Patienten ihre Therapie im häuslichen Umfeld anstatt im Therapiezentrum erhalten, reduzieren sich auch die von vielen Patienten beschriebenen Einschränkungen im Alltag und bei sozialen Aktivitäten. Zudem kann sowohl im alltäglichen Leben als auch in besonderen Situationen, wie bspw. der COVID-19-Pandemie, das Infektionsrisiko für die Patienten deutlich reduziert werden. Ferner benötigt eine orale Behandlung im Vergleich zu einer subkutanen oder intravenösen Anwendung nur wenig Vorbereitung und die Verabreichung an sich erfolgt innerhalb weniger Sekunden. Es ist des Weiteren zu erwarten, dass die Option einer rein oralen Therapie die Adhärenz verbessern wird, insbesondere von jenen Patienten, die zuvor aufgrund von eingeschränkter Mobilität und / oder weiter Entfernung zum Behandlungszentrum Schwierigkeiten hatten, das Therapieregime einzuhalten. Auch die Rate der Therapieabbrüche könnte damit reduziert werden. Die arzneimittelbezogenen, regelmäßigen Arztbesuche reduzieren sich auf einen je Zyklus bzw. 13 im Jahr, wodurch die Adhärenz weiter gefördert wird (vgl. Tabelle 3-6). Dies ist insbesondere im Rahmen der palliativen Versorgung der AML-Patienten von großer Bedeutung, da bei der

Wahl der Therapie das Aufrechterhalten einer möglichst hohen Lebensqualität als primäres Therapieziel in den Fokus rückt.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die Behandlung mit der Fixkombination Decitabin / Cedazuridin mit einer erheblich geringeren Therapiebelastung einhergeht und das Potenzial hat, die Lebensqualität der Patienten langfristig zu verbessern sowie die Adhärenz zu erhöhen und die Rate von Therapieabbrüchen zu reduzieren. Die Patienten haben erstmalig die Möglichkeit eine Therapie zu erhalten, die es ihnen erlaubt, die ihnen verbleibende Lebenszeit selbstbestimmter und mit weniger therapiebedingten, einschneidenden Einschränkungen zu verbringen. Infusionsbedingte bzw. injektionsbedingte Nebenwirkungen sowie die Notwendigkeit eines Portkatheters entfallen vollständig. Die Fixkombination Decitabin / Cedazuridin stellt aufgrund der vorteilhaften Darreichungsform somit eine bedeutsame neue Therapie in der Behandlungsstrategie von AML-Patienten dar, für die eine Standard-Induktionstherapie nicht geeignet ist.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

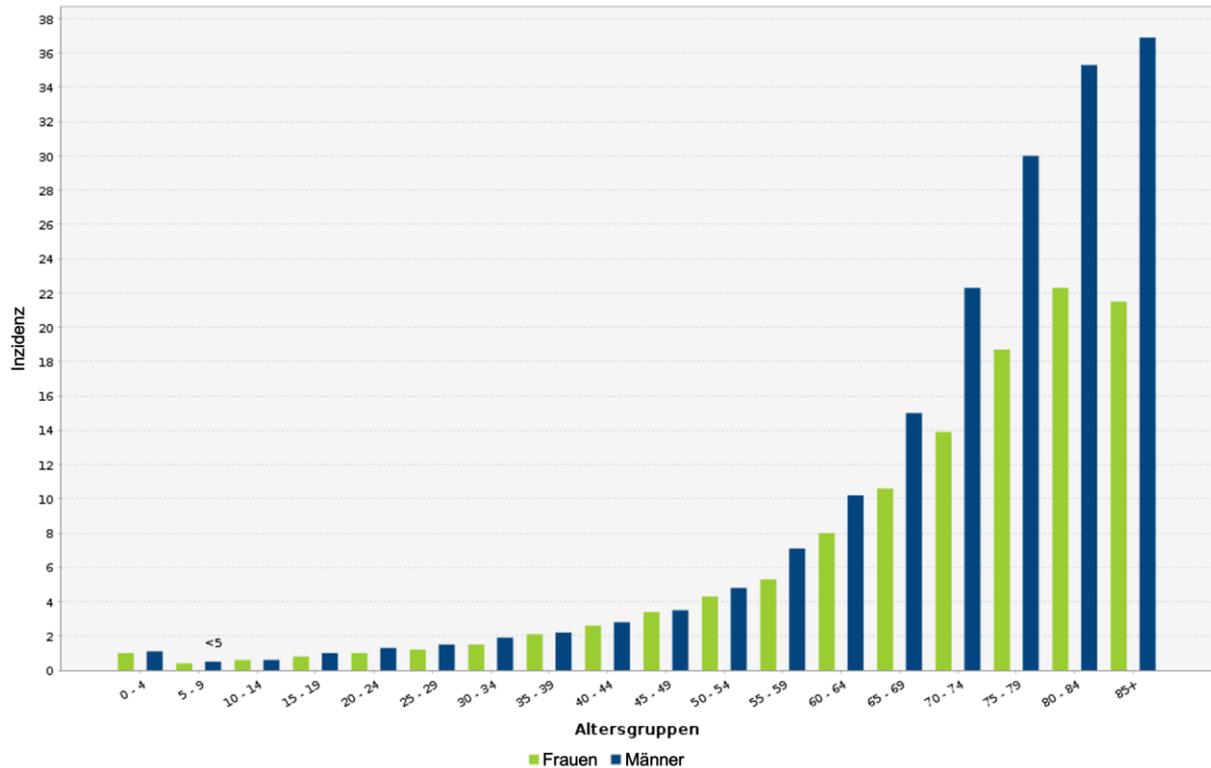
Die AML ist eine seltene hämatonkologische Erkrankung, die mit einer Häufigkeit von 3,7 Neuerkrankungen je 100.000 Einwohner und Jahr auftritt [3]. Das Risiko, an einer AML zu erkranken, steigt mit dem Alter und ist ab dem 70. Lebensjahr am höchsten; Männer sind häufiger betroffen als Frauen (siehe auch Abbildung 3-2) [2, 3].

Für die Angaben zur Inzidenz und Prävalenz der AML in Deutschland liegen Daten aus der bundesweiten Registerdatenbank des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) am Robert Koch-Institut (RKI) sowie der Publikation „Krebs in Deutschland für 2017 / 2018“¹ vor [59].

Die Berechnungen des ZfKD basieren auf den Krebsregisterdaten der Bundesländer. Für das Diagnosejahr 2018 erreichen 10 Bundesländer bei beiden Geschlechtern einen Erfassungsgrad von mindestens 90 %, bei acht Registern liegt der Erfassungsgrad bei über 95 % [59]. Für die Jahre 2016–2018 konnten aus dem Gemeinsamen Krebsregister der neuen Bundesländer und Berlin jedoch noch keine ausreichenden Daten geliefert werden. Die Erhebungen sind daher

¹ Herausgeber: Das ZfKD und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (GEKID)

nicht vollständig und die Schätzungen des ZfKD sind mit Unsicherheit behaftet. Die Daten und Analysen werden jedoch regelmäßig in Nutzenbewertungsverfahren im Anwendungsgebiet AML herangezogen und wurden bereits mehrfach vom G-BA anerkannt [60-69].



© Zentrum für Krebsregisterdaten am Robert Koch-Institut

Abbildung 3-2: Inzidenz der AML in Deutschland pro 100.000 Einwohner von 1999 bis 2019 dargestellt nach Altersgruppen und Geschlecht (modifiziert nach [70])

Die Herleitung der Anzahl der erwachsenen Patienten mit einer neu diagnostizierten AML, für die eine Standard-Induktionschemotherapie nicht geeignet ist, erfolgt in zwei Schritten:

1. Herleitung der Anzahl der erwachsenen Patienten mit einer neu diagnostizierten AML
2. Anzahl der erwachsenen Patienten, für die eine Standard-Induktionschemotherapie nicht geeignet ist

Schritt 1 – Anzahl der erwachsenen Patienten mit einer neu diagnostizierten AML

Inzidenz der AML

Anhand einer Abfrage in der Registerdatenbank des ZfKD wurden zunächst die geschlechtsspezifischen Fallzahlen aller Leukämie-Erkrankungen (ICD-10-Codes: C91–C95) für das Jahr 2019 (Datenstand: 13.09.2022) ermittelt. Für das Jahr 2019 wurde eine Inzidenz

von 7.419 Fällen bei männlichen Patienten und 5.304 Fälle bei weiblichen Patienten registriert. Daraus ergibt sich für das Jahr 2019 eine Gesamtinzidenz von 12.723 Leukämie-Erkrankungen [70].

Die Registerdatenbank des ZfKD bietet keine Möglichkeit, die Abfrage auf die AML (ICD-10: C92.0) einzuschränken. Um den Anteil der AML-Erkrankten zu ermitteln, wurde die Publikation „Krebs in Deutschland für 2017 / 2018“ herangezogen. Die in dieser Publikation genannten geschlechtsspezifischen Anteile der AML betragen 27 % für weibliche Patienten und 22 % für männliche Patienten [59]. Angewandt auf die geschlechtsspezifischen Inzidenzen der Leukämie-Erkrankungen ergeben sich 1.441 weibliche und 1.641 männliche AML-Patienten, was einer Gesamtinzidenz von 3.082 AML-Erkrankungen entspricht (Tabelle 3-7). Dieses Vorgehen wurde bereits in einem vorangegangenen Nutzenbewertungsverfahren im Anwendungsgebiet AML angewandt und anerkannt [64, 69].

Tabelle 3-7: Geschlechtsspezifische Inzidenz der AML in Deutschland 2017–2018

Jahr	Weiblich	Männlich	Gesamt
2017–2018	1.441	1.641	3.082
AML: Akute Myeloische Leukämie Quellen: [59, 70]			

Die 3.082 AML-Fälle beinhalten sowohl erwachsene als auch minderjährige Patienten. Da die Fixkombination Decitabin / Cedazuridin nur für die Anwendung bei erwachsenen Patienten ab 18 Jahren zugelassen ist, wurde in einem nächsten Schritt der Anteil der minderjährigen Patienten ermittelt. Die Anzahl der Patienten in einem Alter von 0–14 Jahren konnte dabei direkt aus der Datenbank abgerufen werden, diese betrug 139 Fälle [70]. Für die Alterskohorte von 15–19 Jahre waren 20 AML-Erkrankungen registriert. Unter der Annahme, dass die Verteilung der AML in dieser 5-Jahres-Kohorte gleichmäßig war, wurden 12 Patienten (3/5) in einem Alter von 15–17 Jahre und 8 Patienten (2/5) in einem Alter von 18–19 Jahren ermittelt. Aus dieser Herleitung ergeben sich somit insgesamt 151 minderjährige (4,9 %) und 2.931 erwachsene AML-Patienten (95,1 %) (Tabelle 3-8). Das hier beschriebene Vorgehen wurde bereits im Nutzenbewertungsverfahren zu Gilteritinib (2019-12-01-D-503) angewandt und akzeptiert [60, 66]. Aus der Publikation „Krebs in Deutschland für 2017 / 2018“ geht außerdem hervor, dass ca. 4 % der Patienten im Jahr 2018 unter 15 Jahre alt waren [59]. Der hergeleitete Anteil von 4,9 % Patienten unter 18 Jahre ist daher plausibel und als hinreichende Annäherung an den wahren Anteil der minderjährigen Patienten anzusehen.

Tabelle 3-8: Anzahl der erwachsenen AML-Patienten in Deutschland 2019

Alter	AML-Patienten (%)
0–17 Jahre	151 (4,9)
> 18 Jahre	2.931 (95,1)
AML: Akute Myeloische Leukämie	

Alter	AML-Patienten (%)
Quelle: [70]	

Prävalenz der AML

Das Anwendungsgebiet der Fixkombination Decitabin / Cedazuridin umfasst neu diagnostizierte AML-Patienten (≥ 18 Jahre), für die eine Standard-Induktionstherapie nicht geeignet ist. Da sich über die Registerdatenbank des ZfKD lediglich Informationen zur Prävalenz aller Leukämie-Erkrankungen (ICD-10: C91 – C95) ermitteln lassen und keine Angaben zur anteiligen Prävalenz der AML vorliegen, kann auf dieser Basis keine Ableitung der Prävalenz der AML durchgeführt werden. Aufgrund der Aggressivität der AML und dem raschen Versterben der Patienten, wenn die AML unbehandelt bleibt [3], ist davon auszugehen, dass sich neu diagnostizierte Patienten schnellstmöglich nach Diagnosestellung in Behandlung begeben. Obwohl sich durch die therapeutischen Fortschritte die Prognose der jüngeren AML-Patienten in den letzten Jahren verbessert hat, ist die Prognose für ältere Patienten weiterhin schlecht [3]. Je älter die Patienten bei der Erstdiagnose sind, desto schlechter sind die Aussichten auf Heilung und auf eine signifikante Verlängerung des Überlebens. So liegt die 5-Jahres-Überlebensrate bei Patienten über 65 Jahre bei lediglich 5 % [25]. Es wird im Weiteren aufgrund der hohen Sterblichkeit und der Tatsache, dass es sich um bisher unbehandelte Patienten handelt, davon ausgegangen, dass die Prävalenz weitgehend der Inzidenz entspricht. Dieses Vorgehen wurde bereits in vorherigen Nutzenbewertungsverfahren in der Indikation AML vom G-BA anerkannt [60, 64].

Schritt 2 – Anteil der erwachsenen Patienten, für die eine Standard-Induktionstherapie nicht geeignet ist

Im zweiten Schritt wird der Anteil der erwachsenen AML-Patienten ermittelt, für die eine Standard-Induktionstherapie nicht geeignet ist, da nur diese Patientenpopulation dem Anwendungsgebiet der Fixkombination Decitabin / Cedazuridin entspricht. Zur Ermittlung wird das AMLSG BiO-Register der *German-Austrian Acute Myeloid Leukemia Study Group* (AMLSG) herangezogen. In diesem Register wurden im Zeitraum 2012–2014 Patientencharakteristika, biologische Krankheitsprofile sowie Daten zu verschiedenen klinischen Endpunkten von Patienten mit AML, AML-verwandten Neoplasien und Hochrisiko-MDS erhoben. Eine Auswertung der Registerdaten ergab, dass insgesamt 28,9 % der registrierten Patienten nicht mit einer Standard-Induktionstherapie behandelt wurden. Von diesen Patienten erhielten ein Drittel (9,3 % aller Patienten) *Best-Supportive-Care* (BSC) und zwei Drittel erhielten eine Therapie mit Azacitidin, Decitabin oder LDAC (19,5 % aller Patienten) [71]. Da BSC keine aktive antileukämische Therapie darstellt und gleichzeitig die Gründe für die Wahl von BSC bei den entsprechenden Patienten nicht bekannt sind, besteht Unsicherheit darüber, ob diese Patienten der Zielpopulation der Fixkombination Decitabin / Cedazuridin zugerechnet werden können. Um dieser Unsicherheit Rechnung zu tragen, wurde für den Anteil der Patienten, für die eine Standard-Induktionstherapie nicht geeignet ist, eine Spanne von 20–29 % aus dem AMLSG BiO-Register abgeleitet. Angewandt auf die in Schritt 1 hergeleitete Inzidenz von 2.931 erwachsenen AML-Patienten ergeben sich 587–850 Patienten (aufgerundet), für die eine Standard-Induktionstherapie nicht geeignet ist

(Tabelle 3-9). Eine Zusammenfassung der Herleitung (Schritte 1 und 2) ist in Tabelle 3-10 zu finden.

Tabelle 3-9: Anzahl der erwachsenen AML-Patienten, die keine Standard-Induktionschemotherapie erhalten

Population	Anteil	Anzahl
Erwachsene Patienten, die keine Standard-Induktionschemotherapie erhalten	20–29 %	587–850
AML: Akute Myeloische Leukämie, AMLSG: <i>German-Austrian Acute Myeloid Leukemia Study Group</i> Quelle: AMLSG BiO-Register, 2012–2014 [71]		

Tabelle 3-10: Zusammenfassung der Herleitung der Anzahl erwachsener AML-Patienten, für die eine Standard-Induktionschemotherapie nicht geeignet ist

Rechenschritt	Faktor	Quelle	Patientenzahl
Inzidenz der AML in Deutschland ^a	3,653 ^b	ZfKD / RKI (Tabelle 3-7) [59, 70]	3.082
Patienten ab 18 Jahre	0,951	ZfKD / RKI (Tabelle 3-8) [59, 70]	2.931
Patienten, die keine Standard-Induktionschemotherapie erhalten	0,20–0,29	AMLSG BiO-Register (Tabelle 3-9) [71]	587–850
<p>a: Angewendet auf die Gesamtbevölkerung Deutschlands. Die Größe der Gesamtbevölkerung betrug zum 31.12.2022 84.358.845 Einwohner [72].</p> <p>b: Je 100.000 Einwohner und Jahr. Berechnet auf Basis der Neuerkrankungen, die für 2019 beim ZfKD registriert wurden [70] und der deutschen Gesamtbevölkerung 2022 [72] gemäß folgender Formel: $100.000 \times \frac{3.082}{84.358.845}$</p> <p>AML: Akute Myeloische Leukämie, AMLSG: <i>German-Austrian Acute Myeloid Leukemia Study Group</i>; RKI: Robert Koch-Institut; ZfKD: Zentrum für Krebsregisterdaten</p>			

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

Zwischen den Jahre 1999 und 2018 blieben die altersstandardisierten Erkrankungsrate bei den Leukämien (ICD-10: C91–C95) laut RKI relativ stabil. Obwohl die altersstandardisierten Sterberaten kontinuierlich zurück gegangen sind, ist die Prognose bei Erwachsenen mit einer der akuten Leukämieformen (AML, Akute Lymphatische Leukämie) weiterhin sehr schlecht [59]. Für die Prognose der zukünftigen Entwicklung wird daher ebenfalls von einer stabilen Erkrankungsrate ausgegangen.

Auf Basis der Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes [73] und bei gleichbleibender Inzidenz sind innerhalb der nächsten fünf Jahre keine wesentlichen Änderungen zu erwarten (Tabelle 3-11). Wie zuvor, wird auch hier davon ausgegangen, dass aufgrund der hohen Sterblichkeit und der Tatsache, dass es sich um bisher unbehandelte Patienten handelt, die Prävalenz weitgehend der Inzidenz entspricht.

Tabelle 3-11: Prognose der AML-Neuerkrankungen bis 2029

Jahr	Anzahl der AML-Neuerkrankungen
2024	2.931
2025	2.931
2026	2.931
2027	2.931
2028	2.931

AML: Akute Myeloische Leukämie

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).

Tabelle 3-12: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Decitabin / Cedazuridin	587–850	517–748

GKV: Gesetzliche Krankenversicherung

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie

Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Das Anwendungsgebiet der Fixkombination Decitabin / Cedazuridin stellt die Grundlage für die Berechnung der Patientenzahlen dar:

„Inaqovi® wird angewendet als Monotherapie bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML), für die eine Standard-Induktionstherapie nicht in Frage kommt.“

Zur Eingrenzung der Zielpopulation wird die in Abschnitt 3.2.3 hergeleitete Anzahl der erwachsenen AML-Patienten herangezogen, für die eine Standard-Induktionstherapie nicht geeignet ist. Die Zielpopulation umfasst jedoch lediglich erwachsene AML-Patienten, die in der GKV versichert sind, so dass zunächst der Anteil der erwachsenen GKV-Versicherten an der Gesamtbevölkerung bestimmt wurde. Da die in diesem Abschnitt genannte Quelle „Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln“² keine Angaben zu Altersklassen enthält, wurde diese nicht für nachfolgenden Berechnungen herangezogen. Stattdessen wurde die aktuelle Datenerhebung des Risikostrukturausgleichs³ herangezogen, in der die Angaben nach Altersklassen vorliegen [74]. Laut dieser Datenerhebung waren zum Stand Dezember 2021 insgesamt 61.687.132 Personen über 18 Jahre in der GKV versichert [74]. Bezogen auf die erwachsene deutsche Bevölkerung von 70.107.122 Einwohnern (Stand 31.12.2022) [72] entspricht dies einem Anteil von 87,99 %. Es ergeben sich daraus folgende Patientenzahlen:

Tabelle 3-13: Berechnung der Zahl der Patienten in der Zielpopulation

Rechenschritt	Faktor	Quelle	Patientenzahl
Erwachsener AML-Patienten, für die eine Standard-Induktionstherapie nicht geeignet ist	–	Tabelle 3-10	587–850
Anzahl der Patienten in der GKV	0,88 ^a	Bundesamt für Soziale Sicherheit [74], Statistisches Bundesamt [72]	517–748
Die Größe der erwachsenen Gesamtbevölkerung betrug zum 31.12.2022 70.107.122 Einwohner [72], die Anzahl der erwachsenen GKV-Patienten im Jahr 2021 betrug 61.687.132 [74].			
a: Berechnet gemäß folgender Formel: $\frac{\text{GKV-Patienten ab 18 Jahre in Deutschland (2021)}}{\text{Bevölkerung ab 18 Jahre in Deutschland (31.12.2022)}}$			
AML: Akute Myeloische Leukämie, GKV: Gesetzliche Krankenversicherung			

² https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2022Bund_Juni_2022.pdf

³ <https://www.bundesamtsozialesicherung.de/de/themen/risikostrukturausgleich/datenzusammenstellungen-und-auswertungen/>

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-14: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Decitabin / Cedazuridin	Erwachsene Patienten mit einer neu diagnostizierten Akuten Myeloischen Leukämie (AML), für die eine Standard-Induktionschemotherapie nicht in Frage kommt	Nicht quantifizierbar	517–748

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Wie in Modul 4A, Abschnitt 4.4.2 dargelegt, besteht für die Fixkombination Decitabin / Cedazuridin im vorliegenden Anwendungsgebiet, aufgrund der erheblich geringeren Therapiebelastung und dem damit verbundenen Potenzial zur Stabilisierung der Lebensqualität sowie Förderung der Adhärenz und der Reduktion der Therapieabbruchrate ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen. Die Anzahl der Patienten mit einem therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen ergibt sich aus der Herleitung in Tabelle 3-13 im Abschnitt 3.2.4, es wird daher auf die dort herangezogenen Quellen verwiesen.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und

Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

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

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

Für die Beschreibung des Krankheitsbildes der AML und des bestehenden therapeutischen Bedarfs wurden nationale und internationale Leitlinien sowie adäquate internationale Fachpublikationen herangezogen. Diese wurden sowohl über orientierende Literaturrecherchen in MEDLINE als auch über freie Suchen identifiziert. Zusätzliche Informationen zu den bestehenden Behandlungsoptionen entstammen den jeweiligen Fachinformationen der genannten Wirkstoffe. Die Angaben zur Fixkombination Decitabin / Cedazuridin wurden der Fachinformation von Inaqovi[®] entnommen. Die Daten zur Epidemiologie der AML in Deutschland basieren auf den öffentlich verfügbaren Daten des ZfKD und des RKI sowie auf ausgewählten Fachpublikationen. Alle Angaben zur Größe der Gesamtbevölkerung in Deutschland und zum Anteil der GKV-Versicherten stammen aus den Veröffentlichungen des Statistischen Bundesamtes und des Bundesministeriums für Gesundheit.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

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

1. De Kouchkovsky I, Abdul-Hay M (2016): ‘Acute myeloid leukemia: a comprehensive review and 2016 update’. Blood Cancer Journal; 6(7):e441-e.
2. Deschler B, Lübbert M (2006): Acute myeloid leukemia: epidemiology and etiology. Cancer; 107(9):2099-107.
3. Röllig C, Ayuk FA, Braess J, Heuser M, Manz MG, Passweg J, et al. (2023): Akute Myeloische Leukämie (AML) - Leitlinie. [Zugriff: 08.12.2023]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/akute-myeloische-leukaemie-aml/@@guideline/html/index.html>.

4. Hulegårdh E, Nilsson C, Lazarevic V, Garelius H, Antunovic P, Rangert Derolf Å, et al. (2015): 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*; 90(3):208-14.
5. DocCheck Flexikon (2023): Myeloblast. [Zugriff: 04.07.2023]. URL: <https://flexikon.doccheck.com/de/Myeloblast#>.
6. Brandts C, Kim A, Serve H (2017): Die Akute Myeloische Leukämie (AML) des Erwachsenen - Wissenswerte Informationen rund um die AML für Patienten und Angehörige. [Zugriff: 29.05.2023]. URL: <https://www.leukaemihilfe-rhein-main.de/files/filemanager/akute-myeloische-leukaemie.pdf>.
7. Hallek M, Re D, Wolf J (2007): Grundlagen der Hämatopoese. In: Schölmerich J: Medizinische Therapie 2007 | 2008. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 304-7.
8. DocCheck Flexikon (2023): Hämatopoese. [Zugriff: 04.07.2023]. URL: <https://flexikon.doccheck.com/de/H%C3%A4matopoese#>.
9. Döhner H, Wei AH, Appelbaum FR, Craddock C, DiNardo CD, Dombret H, et al. (2022): Diagnosis and management of AML in adults: 2022 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood*; 140(12):1345-77.
10. Häggström M (2009): Simplified hematopoiesis (CC-BY-SA 3.0 license). [Zugriff: 22.05.2023]. URL: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Hematopoiesis_simple.svg.
11. Fircanis S, Merriam P, Khan N, Castillo JJ (2014): The relation between cigarette smoking and risk of acute myeloid leukemia: An updated meta-analysis of epidemiological studies. *American Journal of Hematology*; 89(8):E125-E32.
12. Preston DL, Kusumi S, Tomonaga M, Izumi S, Ron E, Kuramoto A, et al. (1994): Cancer Incidence in Atomic Bomb Survivors. Part III: Leukemia, Lymphoma and Multiple Myeloma, 1950-1987. *Radiation Research*; 137(2):S68-S97.
13. Kayser S, Döhner K, Krauter J, Köhne C-H, Horst HA, Held G, et al. (2011): The impact of therapy-related acute myeloid leukemia (AML) on outcome in 2853 adult patients with newly diagnosed AML. *Blood*; 117(7):2137-45.
14. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA, Gralnick HR, et al. (1976): Proposals for the classification of the acute leukaemias. French-American-British (FAB) co-operative group. *Br J Haematol*; 33(4):451-8.
15. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA, Gralnick HR, et al. (1985): Criteria for the diagnosis of acute leukemia of megakaryocyte lineage (M7). A report of the French-American-British Cooperative Group. *Ann Intern Med*; 103(3):460-2.
16. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA, Gralnick HR, et al. (1991): Proposal for the recognition of minimally differentiated acute myeloid leukaemia (AML-MO). *Br J Haematol*; 78(3):325-9.
17. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, et al. (2016): The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*; 127(20):2391-405.
18. Arber DA, Orazi A, Hasserjian RP, Borowitz MJ, Calvo KR, Kvasnicka H-M, et al. (2022): International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. *Blood*; 140(11):1200-28.

19. Lagunas-Rangel FA, Chávez-Valencia V, Gómez-Guijosa M, Cortes-Penagos C (2017): Acute Myeloid Leukemia-Genetic Alterations and Their Clinical Prognosis. *Int J Hematol Oncol Stem Cell Res*; 11(4):328-39.
20. Liersch R, Müller-Tidow C, Berdel WE, Krug U (2014): Prognostic factors for acute myeloid leukaemia in adults--biological significance and clinical use. *Br J Haematol*; 165(1):17-38.
21. Giles FJ, Borthakur G, Ravandi F, Faderl S, Verstovsek S, Thomas D, et al. (2007): The haematopoietic cell transplantation comorbidity index score is predictive of early death and survival in patients over 60 years of age receiving induction therapy for acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol*; 136(4):624-7.
22. Mohammadi M, Cao Y, Glimelius I, Bottai M, Eloranta S, Smedby KE (2015): The impact of comorbid disease history on all-cause and cancer-specific mortality in myeloid leukemia and myeloma - a Swedish population-based study. *BMC Cancer*; 15:850.
23. Kantarjian H, Ravandi F, O'Brien S, Cortes J, Faderl S, Garcia-Manero G, et al. (2010): Intensive chemotherapy does not benefit most older patients (age 70 years or older) with acute myeloid leukemia. *Blood*; 116(22):4422-9.
24. Ferrara F, Barosi G, Venditti A, Angelucci E, Gobbi M, Pane F, et al. (2013): Consensus-based definition of unfit to intensive and non-intensive chemotherapy in acute myeloid leukemia: a project of SIE, SIES and GITMO group on a new tool for therapy decision making. *Leukemia*; 27(5):997-9.
25. Almeida AM, Ramos F (2016): Acute myeloid leukemia in the older adults. *Leuk Res Rep*; 6:1-7.
26. Sorror ML, Maris MB, Storb R, Baron F, Sandmaier BM, Maloney DG, et al. (2005): Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT. *Blood*; 106(8):2912-9.
27. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR (1987): A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *Journal of Chronic Diseases*; 40(5):373-83.
28. Mayer K, Serries M, Hahn-Ast C, Bisht S, Brossart P, Feldmann G (2023): Treatment of acute myeloid leukaemia in older patients – scope of intensive therapy? – A retrospective analysis. *Hematology*; 28(1):2212536.
29. Dhakal P, Shostrom V, Al-Kadhimi ZS, Maness LJ, Gundabolu K, Bhatt VR (2020): Usefulness of Charlson Comorbidity Index to Predict Early Mortality and Overall Survival in Older Patients With Acute Myeloid Leukemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*; 20(12):804-12.e8.
30. Tallman MS, Wang ES, Altman JK, Appelbaum FR, Bhatt VR, Bixby D, et al. (2019): Acute Myeloid Leukemia, Version 3.2019. *J Natl Compr Canc Netw*; 17(6):721-49.
31. PDQ Adult Treatment Editorial Board (2023): Acute Myeloid Leukemia Treatment (PDQ®): Patient Version. [Zugriff: 08.12.2023]. URL: <https://www.cancer.gov/types/leukemia/patient/adult-aml-treatment-pdq>.
32. PDQ Adult Treatment Editorial Board (2023): Acute Myeloid Leukemia Treatment (PDQ®): Health Professional Version. [Zugriff: 02.06.2023]. URL: <https://www.cancer.gov/types/leukemia/hp/adult-aml-treatment-pdq>.
33. American Cancer Society (2022): Cancer Facts & Figures 2022. [Zugriff: 02.06.2023]. URL: <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/annual-cancer-facts-and-figures/2022/2022-cancer-facts-and-figures.pdf>.

34. Williams LA, Ahaneku H, Cortes JE, Garcia Manero G, Kantarjian HM, Shi Q, et al. (2014): Comparison of Symptom Burden in Acute Myeloid Leukemia (AML) and Myelodysplastic Syndrome (MDS). *Blood*; 124(21):2652-.
35. Otsuka Pharma GmbH (2022): Acute Myeloid Leukaemia (AML) Patient Preference Study - Study Report.
36. Ossenkuppe G, Löwenberg B (2015): How I treat the older patient with acute myeloid leukemia. *Blood*; 125(5):767-74.
37. Récher C, Röllig C, Bérard E, Bertoli S, Dumas PY, Tavitian S, et al. (2022): Long-term survival after intensive chemotherapy or hypomethylating agents in AML patients aged 70 years and older: a large patient data set study from European registries. *Leukemia*; 36(4):913-22.
38. Bristol Myers Squibb Pharma EEIG (2008): VIDAZA® 25 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Injektionssuspension; Fachinformation. Stand: 11/2023 [Zugriff: 06.02.2024]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
39. Janssen-Cilag International NV (2012): Dacogen® 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation. Stand: 06/2021 [Zugriff: 21.04.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
40. Belay Y, Yirdaw K, Enawgaw B (2017): Tumor Lysis Syndrome in Patients with Hematological Malignancies. *Journal of Oncology*; 2017:9684909.
41. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG (2016): Venclyxto® 10 mg/50 mg/100 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: 08/2023 [Zugriff: 06.02.2024]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
42. Iyer SG, Stanchina M, Bradley TJ, Watts J (2022): Profile of Glasdegib for the Treatment of Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia (AML): Evidence to Date. *Cancer Manag Res*; 14:2267-72.
43. Pfizer Europe MA EEIG (2020): Daurismo® 25 mg/100 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: 07/2022 [Zugriff: 21.04.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
44. Döhner H, Estey E, Grimwade D, Amadori S, Appelbaum FR, Büchner T, et al. (2017): Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood*; 129(4):424-47.
45. Hubscher E, Sikirica S, Bell T, Brown A, Welch V, Russell-Smith A, et al. (2021): Patterns of undertreatment among patients with acute myeloid leukemia (AML): considerations for patients eligible for non-intensive chemotherapy (NIC). *J Cancer Res Clin Oncol*; 147(11):3359-68.
46. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2023): Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2022-B-281 - Decitabin / Cedazuridin zur Behandlung der neu diagnostizierten Akuten Myeloischen Leukämie.
47. Accord Healthcare B. V. (2013): Cytarabin Accord 100 mg/ml Injektions-/Infusionslösung; Fachinformation. Stand: 01/2020 [Zugriff: 26.04.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
48. Uhrig M (2015): Portkatheter - Leitlinie. [Zugriff: 09.06.2023]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia-p/guidelines/portkatheter/@@guideline/html/index.html>.
49. Haeder L, Jähne J (2013): [Indications, technique and complications of port implantation]. (Indikation, Technik und Komplikationen der Portimplantation.). *Chirurg*; 84(7):572-9.

50. Ivziku D, Gualandi R, Pesce F, De Benedictis A, Tartaglino D (2022): Adult oncology patients' experiences of living with a central venous catheter: a systematic review and meta-synthesis. *Support Care Cancer*; 30(5):3773-91.
51. Zeidan AM, Jayade S, Schmier J, Botteman M, Hassan A, Ruiters D, et al. (2022): Injectable Hypomethylating Agents for Management of Myelodysplastic Syndromes: Patients' Perspectives on Treatment. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia*; 22(3):e185-e98.
52. Hofmann W-K, Platzbecker U, Götze K, Haase D, Thol F, Stauder R, et al. (2023): Myelodysplastische Neoplasien (Myelodysplastische Syndrome, MDS) - Leitlinie. [Zugriff: 26.06.2023]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/myelodysplastische-neoplasien-myelodysplastische-syndrome-mds/@/guideline/html/index.html>.
53. Cabrero M, Jabbour E, Ravandi F, Bohannon Z, Pierce S, Kantarjian HM, et al. (2015): Discontinuation of hypomethylating agent therapy in patients with myelodysplastic syndromes or acute myelogenous leukemia in complete remission or partial response: retrospective analysis of survival after long-term follow-up. *Leukemia research*; 39(5):520-4.
54. Juliusson G, Lazarevic V, Hörstedt A-S, Hagberg O, Höglund M (2012): Acute myeloid leukemia in the real world: why population-based registries are needed. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*; 119(17):3890-9.
55. Rolston KVI (2015): Infections in Patients with Acute Leukemia. In: Maschmeyer G, Rolston KVI: *Infections in Hematology*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 3-23.
56. Logan C, Koura D, Taplitz R (2020): Updates in infection risk and management in acute leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*; 2020(1):135-9.
57. Baden LR, Swaminathan S, Angarone M, Blouin G, Camins BC, Casper C, et al. (2016): Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections, Version 2.2016, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network J Natl Compr Canc Netw*; 14(7):882-913.
58. Eek D, Krohe M, Mazar I, Horsfield A, Pompilus F, Friebe R, et al. (2016): Patient-reported preferences for oral versus intravenous administration for the treatment of cancer: a review of the literature. *Patient Prefer Adherence*; 10:1609-21.
59. Erdmann F, Spix C, Katalinic A, Christ M, Folkerts J, Hansmann J, et al. (2021): Krebs in Deutschland für 2017/2018. [Zugriff: 08.12.2023]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/ki_d_2021/krebs_in_deutschland_2021.pdf?_blob=publicationFile.
60. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2020): IQWiG-Berichte – Nr. 884: Gilteritinib (rezidierte oder refraktäre akute myeloische Leukämie) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V. [Zugriff: 16.06.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3453/2019-12-01_Bewertung-Therapiekosten-Patientenzahlen-IQWiG_Gilteritinib_D-503.pdf.
61. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2018): IQWiG-Berichte – Nr. 680: Gemtuzumab Ozogamicin (akute myeloische Leukämie) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V. [Zugriff: 16.06.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2528/2018-09-01_Bewertung-Therapiekosten-Patientenzahlen-IQWiG_Gemtuzumab-Ozogamicin_D-380.pdf.
62. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2020): IQWiG-Berichte – Nr. 998: Glasdegib (akute myeloische Leukämie) – Bewertung gemäß § 35a

- Abs. 1 Satz 11 SGB V. [Zugriff: 16.06.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4012/2020-08-15_Bewertung-Therapiekosten-Patientenzahlen-IQWiG_Glasdegib_D-565.pdf.
63. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2018): IQWiG-Berichte – Nr. 580: Midostaurin (neu diagnostizierte akute myeloische Leukämie, fortgeschrittene systemische Mastozytose) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V. [Zugriff: 16.06.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2157/2017-10-15_Bewertung-Therapiekosten-Patientenzahlen-IQWiG_Midostaurin-D-319.pdf.
64. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2021): IQWiG-Berichte – Nr. 1201: Venetoclax (akute myeloische Leukämie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. [Zugriff: 16.06.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4875/2021-06-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Venetoclax_D-696.pdf.
65. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2019): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Gemtuzumab Ozogamicin. [Zugriff: 28.06.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3679/2019-02-21_AM-RL-XII_Gemtuzumab-Ozogamicin_D-380_BAnz.pdf.
66. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2020): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Gilteritinib (rezidierte oder refraktäre akute myeloische Leukämie mit FLT3-Mutation). [Zugriff: 28.06.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4287/2020-05-14_AM-RL-XII_Gilteritinib_D-503_BAnz.pdf.
67. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2021): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Glasdegib (Akute myeloische Leukämie, Kombination mit Cytarabin (LDAC)). [Zugriff: 28.06.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4705/2021-02-18_AM-RL-XII_Glasdegib_D-565_BAnz.pdf.
68. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2018): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Midostaurin (akute myeloische Leukämie). [Zugriff: 28.06.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3277/2018-04-05_AM-RL-XII_Midostaurin_AML_D-319_BAnz.pdf.
69. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2021): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Venetoclax (Neues Anwendungsgebiet: Akute Myeloische Leukämie, Kombinationstherapie, Erstlinie). [Zugriff: 28.06.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5156/2021-12-02_AM-RL-XII_Venetoclax_D-696_BAnz.pdf.
70. Zentrum für Krebsregisterdaten am Robert Koch-Institut: (2022): Datenbankabfrage mit Schätzung der Inzidenz, Prävalenz und des Überlebens von Krebs in Deutschland auf Basis der epidemiologischen Landeskrebsregisterdaten. Stand: 13.09.2022 [Zugriff: 15.06.2023]. URL:

- https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_no_de.html.
71. Nagel G, Weber D, Fromm E, Erhardt S, Lübbert M, Fiedler W, et al. (2017): 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*; 96(12):1993-2003.
 72. Statistisches Bundesamt (DESTATIS) (2023): Fortschreibung des Bevölkerungsstandes Deutschland: Stichtag 31.12.2022 (Code 12411-0001). [Zugriff: 20.06.2023]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis//online?operation=table&code=12411-0001&bypass=true&levelindex=1&levelid=1661262885760#abreadcrumb>.
 73. Statistisches Bundesamt (DESTATIS) (2023): Vorausberechneter Bevölkerungsstand: Deutschland, Stichtag, Varianten der Bevölkerungsvorausberechnung (Code 12421-0001). [Zugriff: 20.06.2023]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis//online?operation=table&code=12421-0001&bypass=true&levelindex=1&levelid=1687266589215#abreadcrumb>.
 74. Bundesamt für Soziale Sicherung (BAS) (Stand: 11.01.2023): GKV-Ausgabenprofile nach Alter, Geschlecht und Hauptleistungsbereichen, 1996-2021. [Zugriff: 27.06.2023]. URL: <https://www.bundesamtsozialesicherung.de/de/themen/risikostrukturausgleich/datenzusammenstellungen-und-auswertungen/>.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien anzugeben.

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

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich*

begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 3-15: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Decitabin / Cedazuridin (Inaqovi®)	Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter AML, für die eine Standard-Induktionschemotherapie nicht in Frage kommt	Zyklisch: 1 × täglich oral an Tag 1–5 eines 28-Tage-Zyklus	13	5
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Venetoclax + Azacitidin	Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter AML, die nicht für eine intensive Chemotherapie geeignet sind	Venetoclax Kontinuierlich: 1 × täglich oral	365	1
		Azacitidin Zyklisch: 1 × täglich subkutan an Tag 1–7 eines 28-Tage-Zyklus	13	7
Venetoclax + Decitabin	Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter AML, die nicht für eine intensive Chemotherapie geeignet sind	Venetoclax Kontinuierlich: 1 × täglich oral	365	1
		Decitabin	13	5

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
		Zyklisch: 1 × täglich intravenös an Tag 1–5 eines 28-Tage- Zyklus		
Glasdegib + LDAC	Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter <i>de novo</i> oder sekundärer AML, die nicht für eine Standard-Induktionschemotherapie infrage kommen	Glasdegib Kontinuierlich: 1 × täglich oral	365	1
		LDAC Zyklisch: 2 × täglich subkutan an Tag 1–10 eines 28-Tage-Zyklus	13	10
Azacitidin	Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter AML, die nicht für eine intensive Chemotherapie geeignet sind	Azacitidin Zyklisch: 1 × täglich subkutan an Tag 1–7 eines 28- Tage-Zyklus	13	7
Decitabin	Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter AML, die nicht für eine intensive Chemotherapie geeignet sind	Decitabin Zyklisch: 1 × täglich intravenös an Tag 1–5 eines 28-Tage- Zyklus	13	5
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>AML = Akute Myeloische Leukämie; LDAC = <i>Low-dose cytarabine</i> (niedrigdosiertes Cytarabin)</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben in Tabelle 3-15 zum Behandlungsmodus basieren auf den Dosierungsempfehlungen der Fachinformationen des zu bewertenden Arzneimittels sowie der zVT [1-5].

Angaben zum Behandlungsmodus des zu bewertenden Arzneimittels

Decitabin / Cedazuridin (Inaqovi®)

Die Fixkombination Decitabin / Cedazuridin (Inaqovi®) ist als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostizierter AML, für die eine Standard-Induktionschemotherapie nicht in Frage kommt, indiziert. Entsprechend der Fachinformation wird die Fixkombination Decitabin / Cedazuridin (Inaqovi®) einmal täglich an fünf

aufeinanderfolgenden Tagen eines 28-Tage-Zyklus für mindestens vier Zyklen oral gegeben. Die Behandlung mit der Fixkombination Decitabin / Cedazuridin (Inaqovi[®]) kann bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten nicht akzeptabler Toxizität fortgesetzt werden. Eine Dosisverschiebung oder -reduktion kann bei Auftreten hämatologischer oder nicht-hämatologischer Toxizität erforderlich sein.

Bei kontinuierlichen Dauertherapien ohne maximale Therapiedauer wird entsprechend dem Vorgehen des G-BA die Behandlungsdauer rechnerisch auf ein Jahr (365 Tage) standardisiert. Folglich ergeben sich 13 Behandlungszyklen à 28 Tage (= 365 Tage / 28 Tage), wobei die Fixkombination Decitabin / Cedazuridin (Inaqovi[®]) an jeweils fünf aufeinanderfolgenden Behandlungstagen pro Zyklus verabreicht wird (= 13 Behandlungen × fünf Behandlungstage). Die Behandlungsdauer je Behandlung beträgt fünf Tage.

Angaben zum Behandlungsmodus der zVT

Venetoclax + Azacitidin

Venetoclax in Kombination mit einer hypomethylierenden Substanz wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostizierter AML, die nicht für eine intensive Chemotherapie geeignet sind. Entsprechend der Fachinformation wird Venetoclax einmal täglich als orale Gabe bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizität gegeben. Eine Dosisverschiebung kann bei Auftreten hämatologischer Toxizität und zur Normalisierung der Blutwerte erforderlich sein. Bei kontinuierlichen Dauertherapien ohne maximale Therapiedauer wird entsprechend dem Vorgehen des G-BA die Behandlungsdauer rechnerisch auf ein Jahr (365 Tage) standardisiert. Folglich ergeben sich 365 Behandlungstage pro Jahr. Die Behandlungsdauer je Behandlung beträgt ein Tag [2].

Entsprechend der Fachinformation wird Azacitidin an sieben aufeinanderfolgenden Tagen eines 28-Tage-Zyklus für mindestens sechs Behandlungszyklen subkutan verabreicht. Die Behandlung sollte so lange fortgesetzt werden, wie der Patient davon profitiert, oder bis eine Progression der Erkrankung eintritt. Eine Dosisverschiebung oder -reduktion kann bei Auftreten hämatologischer und renaler Toxizität erforderlich sein. Bei kontinuierlichen Dauertherapien ohne maximale Therapiedauer wird entsprechend dem Vorgehen des G-BA die Behandlungsdauer rechnerisch auf ein Jahr (365 Tage) standardisiert. Folglich ergeben sich 13 Behandlungszyklen à 28 Tage (= 365 Tage / 28 Tage), wobei Azacitidin an jeweils sieben aufeinanderfolgenden Behandlungstagen pro Zyklus verabreicht wird (= 13 Behandlungen × sieben Behandlungstage). Die Behandlungsdauer je Behandlung beträgt sieben Tage [3].

Venetoclax + Decitabin

Der Behandlungsmodus von Venetoclax in Kombination mit Decitabin entspricht dem Behandlungsmodus von Venetoclax in Kombination mit Azacitidin.

Entsprechend der Fachinformation wird Decitabin an fünf aufeinanderfolgenden Tagen eines 28-Tage-Zyklus intravenös verabreicht. Es wird eine Behandlung der Patienten für mindestens vier Behandlungszyklen empfohlen; wobei es bis zum Erreichen einer kompletten oder partiellen Remission länger als vier Behandlungszyklen dauern kann. Die Behandlung kann so

lange fortgesetzt werden, solange ein Therapieansprechen besteht und keine offensichtliche Krankheitsprogression vorliegt. Eine Dosisverschiebung kann bei Auftreten hämatologischer Nebenwirkungen erforderlich sein. Eine Dosisreduktion wird nicht empfohlen. Bei kontinuierlichen Dauertherapien ohne maximale Therapiedauer wird entsprechend dem Vorgehen des G-BA die Behandlungsdauer rechnerisch auf ein Jahr (365 Tage) standardisiert. Folglich ergeben sich 13 Behandlungszyklen à 28 Tage (= 365 Tage / 28 Tage), wobei Decitabin an jeweils fünf aufeinanderfolgenden Behandlungstagen pro Zyklus verabreicht wird (= 13 Behandlungen × fünf Behandlungstage). Die Behandlungsdauer je Behandlung beträgt fünf Tage [4].

Glasdegib + LDAC

Glasdegib in Kombination mit LDAC wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostizierter *de novo* oder sekundärer AML, die nicht für eine Standard-Induktionstherapie infrage kommen. Entsprechend der Fachinformation wird Glasdegib einmal täglich oral verabreicht. Die Behandlung mit Glasdegib kann fortgesetzt werden, solange der Patient einen klinischen Nutzen von der Behandlung hat. Je nach individueller Verträglichkeit kann die Dosis auf die Hälfte der empfohlenen Dosis verringert werden. Bei kontinuierlichen Dauertherapien ohne maximale Therapiedauer wird entsprechend dem Vorgehen des G-BA die Behandlungsdauer rechnerisch auf ein Jahr (365 Tage) standardisiert. Folglich ergeben sich 365 Behandlungstage pro Jahr. Die Behandlungsdauer je Behandlung beträgt ein Tag [5].

Entsprechend der Fachinformation von Glasdegib sowie der ELN-Leitlinie wird LDAC zweimal täglich subkutan an Tag eins bis zehn eines 28-Tage-Zyklus gegeben. Bei kontinuierlichen Dauertherapien ohne maximale Therapiedauer wird entsprechend dem Vorgehen des G-BA die Behandlungsdauer rechnerisch auf ein Jahr (365 Tage) standardisiert. Folglich ergeben sich 13 Behandlungszyklen à 28 Tage (= 365 Tage / 28 Tage), wobei LDAC an jeweils zehn aufeinanderfolgenden Behandlungstagen pro Zyklus verabreicht wird (= 13 Behandlungen × zehn Behandlungstage). Die Behandlungsdauer je Behandlung beträgt zehn Tage [5, 6].

Azacitidin

Der Behandlungsmodus der Monotherapie mit Azacitidin entspricht dem Behandlungsmodus der Kombinationstherapie Venetoclax + Azacitidin. Dementsprechend erfolgt die Gabe der Monotherapie mit Azacitidin subkutan.

Decitabin

Der Behandlungsmodus der Monotherapie mit Decitabin entspricht dem Behandlungsmodus der Kombinationstherapie Venetoclax + Decitabin. Dementsprechend erfolgt die Gabe der Monotherapie mit Decitabin intravenös.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch

bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-15). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-16: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Decitabin / Cedazuridin (Inaqovi®)	Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter AML, für die eine Standard-Induktions- chemotherapie nicht in Frage kommt	Zyklisch: 1 × täglich oral an Tag 1–5 eines 28- Tage-Zyklus	65
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Venetoclax + Azacitidin	Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter AML, die nicht für eine intensive Chemotherapie geeignet sind	Venetoclax Kontinuierlich: 1 × täglich oral	365
		Azacitidin Zyklisch: 1 × täglich subkutan an Tag 1–7 eines 28- Tage-Zyklus	91
Venetoclax + Decitabin	Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter AML, die nicht für eine intensive Chemotherapie geeignet sind	Venetoclax Kontinuierlich: 1 × täglich oral	365
		Decitabin Zyklisch: 1 × täglich intravenös an Tag 1–5 eines 28- Tage-Zyklus	65
Glasdegib + LDAC	Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter <i>de novo</i> oder sekundärer AML, die nicht für eine Standard-Induktions- chemotherapie infrage kommen	Glasdegib Kontinuierlich: 1 × täglich oral	365
		LDAC Zyklisch: 2 × täglich subkutan an Tag 1–10 eines 28-Tage-Zyklus	130
Azacitidin	Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter AML, die nicht für eine	Zyklisch: 1 × täglich subkutan an Tag 1–7 eines 28- Tage-Zyklus	91

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
	intensive Chemotherapie geeignet sind		
Decitabin	Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter AML, die nicht für eine intensive Chemotherapie geeignet sind	Zyklisch: 1 × täglich intravenös an Tag 1–5 eines 28-Tage-Zyklus	65
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>AML = Akute Myeloische Leukämie; LDAC = Low-dose cytarabine (niedrigdosiertes Cytarabin)</p>			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-17: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Decitabin / Cedazuridin (Inaqovi®)	Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter AML, für die eine Standard-Induktionsschemo-	65	35 mg Decitabin / 100 mg Cedazuridin ≅ 1 FTA à 35 mg/100 mg 1 × täglich oral an Tag 1–5 eines 28-Tage-Zyklus	2.275 mg Decitabin + 6.500 mg Cedazuridin ≅ 65 FTA à 35 mg/100 mg

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
	therapie nicht in Frage kommt			
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Venetoclax + Azacitidin	Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter AML, die nicht für eine intensive Chemotherapie geeignet sind	365	Venetoclax Tag 1: 100 mg Tag 2: 200 mg Ab Tag 3: 400 mg 1 × täglich oral	145.500 mg ≅ 1.455 FTA à 100 mg Venetoclax
		91	Azacitidin 75 mg/m ² KOF ≅ 143,25 mg 1 × täglich subkutan an Tag 1–7 eines 28-Tage-Zyklus	13.035,75 mg ≅ 182 DSF à 100 mg Azacitidin
Venetoclax + Decitabin	Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter AML, die nicht für eine intensive Chemotherapie geeignet sind	365	Venetoclax Tag 1: 100 mg Tag 2: 200 mg Ab Tag 3: 400 mg 1 × täglich oral	145.500 mg ≅ 1.455 FTA à 100 mg Venetoclax
		65	Decitabin 20 mg/m ² KOF ≅ 38,20 mg 1 × täglich intravenös an Tag 1–5 eines 28-Tage-Zyklus	2.483 mg ≅ 65 DSF à 50 mg Decitabin
Glasdegib + LDAC	Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter <i>de novo</i> oder sekundärer AML, die nicht für eine Standard-Induktionschemotherapie infrage kommen	365	Glasdegib 100 mg 1 × täglich oral	36.500 mg ≅ 365 FTA à 100 mg Glasdegib
		130	LDAC 20 mg 2 × täglich subkutan an Tag 1–10 eines 28-Tage-Zyklus	5.200 mg ≅ 130 DSF à 40 mg Cytarabin
Azacitidin	Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter AML, die nicht für	91	75 mg/m ² KOF ≅ 143,25 mg	13.035,75 mg ≅ 182 DSF à 100 mg Azacitidin

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
	eine intensive Chemotherapie geeignet sind		1 × täglich subkutan an Tag 1–7 eines 28-Tage-Zyklus	
Decitabin	Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter AML, die nicht für eine intensive Chemotherapie geeignet sind	65	20 mg/m ² KOF ± 38,20 mg 1 × täglich intravenös an Tag 1–5 eines 28-Tage-Zyklus	2.483 mg ± 65 DSF à 50 mg Decitabin
AML = Akute Myeloische Leukämie; DSF = Durchstechflasche; FTA = Filmtablette; KOF = Körperoberfläche; LDAC = <i>Low-dose cytarabine</i> (niedrigdosiertes Cytarabin)				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Die Einschätzung des Jahresdurchschnittsverbrauchs pro Patient in Tabelle 3-17 erfolgt anhand der Dosierungsangaben in den Fachinformationen des betrachteten Arzneimittels sowie der zVT und der prognostizierten Behandlungstage pro Jahr.

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von der Körperoberfläche (KOF) werden gemäß dem Vorgehen des G-BA die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2021 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,725 m, durchschnittliches Körpergewicht: 77,7 kg) [7]. Die Berechnung der KOF erfolgt anhand der folgenden Formel nach Du Bois und Du Bois [8]:

$$\text{Körperoberfläche} = 0,007184 \times \text{Körpergewicht [kg]}^{0,425} \times \text{Körpergröße [cm]}^{0,725}$$

Entsprechend der Formel resultiert für die KOF [m²] ein Wert von 1,91 m².

Angaben zum Verbrauch des zu bewertenden Arzneimittels*Decitabin / Cedazuridin (Inaqovi®)*

Entsprechend der Fachinformation wird je Behandlungstag eine Filmtablette mit 35 mg Decitabin und 100 mg Cedazuridin oral gegeben. Bezogen auf ein Jahr entspricht dies 65 Filmtabletten und 2.275 mg Decitabin und 6.500 mg Cedazuridin.

Angaben zum Verbrauch der zVT*Venetoclax + Azacitidin*

Venetoclax wird an den ersten beiden Behandlungstagen mit zunächst 100 mg an Tag 1 und 200 mg an Tag 2 jeweils als orale Gabe aufdosiert. Ab dem dritten Behandlungstag wird einmal täglich 400 mg oral gegeben. Bezogen auf ein Jahr ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 145.500 mg. Dies entspricht 1.455 Filmtabletten à 100 mg Venetoclax.

Azacitidin wird an sieben aufeinanderfolgenden Tagen eines 28-Tage-Zyklus in der Dosierung 75 mg / m² KOF subkutan verabreicht. Dies entspricht einem Verbrauch pro Gabe von 143,25 mg. Bei 13 Behandlungszyklen à sieben Behandlungstagen ergibt sich somit ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 13.035,75 mg Azacitidin. Dies entspricht 182 Durchstechflaschen à 100 mg Azacitidin.

Venetoclax + Decitabin

Der Jahresdurchschnittsverbrauch von Venetoclax in Kombination mit Decitabin entspricht dem Jahresdurchschnittsverbrauch von Venetoclax in Kombination mit Azacitidin.

Decitabin wird an fünf aufeinanderfolgenden Tagen eines 28-Tage-Zyklus in der Dosierung 20 mg / m² KOF intravenös verabreicht. Dies entspricht einem Verbrauch pro Gabe von 38,2 mg. Bei 13 Behandlungszyklen à fünf Behandlungstagen ergibt sich somit ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 2.483 mg Decitabin. Dies entspricht 65 Durchstechflaschen à 50 mg Decitabin.

Glasdegib + LDAC

Entsprechend der Fachinformation wird Glasdegib einmal täglich in der Dosierung 100 mg oral verabreicht. Bezogen auf ein Jahr ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 36.500 mg. Dies entspricht 365 Filmtabletten à 100 mg Glasdegib.

LDAC wird zweimal täglich an zehn aufeinanderfolgenden Tagen eines 28-Tage-Zyklus in der Dosierung von 20 mg subkutan verabreicht. Bei 13 Behandlungszyklen à zehn Behandlungstagen ergibt sich somit ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 5.200 mg. Dies entspricht 130 Durchstechflaschen à 40 mg LDAC.

Azacitidin

Der Jahresdurchschnittsverbrauch der Monotherapie mit Azacitidin entspricht dem Jahresdurchschnittsverbrauch der Kombinationstherapie Venetoclax + Azacitidin. Dementsprechend erfolgt die Gabe der Monotherapie mit Azacitidin subkutan.

Decitabin

Der Jahresdurchschnittsverbrauch der Monotherapie mit Decitabin entspricht dem Jahresdurchschnittsverbrauch der Kombinationstherapie Venetoclax + Decitabin. Dementsprechend erfolgt die Gabe der Monotherapie mit Decitabin intravenös.

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

Geben Sie in Tabelle 3-18 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-18: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
Decitabin / Cedazuridin (Inaqovi®)	INAQOVI 35 mg/100 mg Filmtabletten 5 St 35 mg/100 mg PZN: 18827326 AVP: 7.224,43 €	6.813,13 € [2,00 € ^a); 409,30 € ^b]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Venetoclax	VENCLYXTO 100 mg Filmtabletten 112 St 100 mg PZN: 12448817 AVP: 5.926,31 €	5.924,31 € [2,00 € ^a); 0,00 € ^b]
Azacitidin	AZACITIDIN Tillomed 25 mg/ml P.H.Inj.- S.100 mg Dsfl 1 St 100 mg PZN: 17179285 AVP: 199,69 €	188,75 € [2,00 € ^a); 8,94 € ^b]

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Decitabin	DACOGEN 50 mg Plv.f.e.Konz.z.H.e.Inf.- Lsg. 1 St 50 mg PZN: 09781192 AVP: 1.242,38 €	1.240,38 € [2,00 € ^{a)} ; 0,00 € ^{b)}]
Glasdegib	DAURISMO 100 mg Filmtabletten 30 St 100 mg PZN: 16331609 AVP: 9.282,13 €	8.753,32 € [2,00 € ^{a)} ; 526,81 € ^{b)}]
Cytarabin	ARA-CELL 40 mg Injektion 10 St 40 mg PZN: 06983009 AVP: 35,34 €	32,20 € [2,00 € ^{a)} ; 1,14 € ^{b)}]
Stand Lauer Taxe: 15.01.2024 ^{a)} Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1a SGB V ^{b)} Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V AVP = Apothekenverkaufspreis; GKV = Gesetzliche Krankenversicherung, PZN = Pharmazentralnummer; SGB = Sozialgesetzbuch; St = Stück		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-18 unter Nennung der verwendeten Quellen.

3.3.3.1 Angaben zu den Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Preisinformationen und die jeweiligen Abschläge in Tabelle 3-18 wurden der Lauer-Taxe zum 15.01.2024 entnommen. In Tabelle 3-18 sind die Apothekenverkaufspreise (AVP) (inkl. 19 % Mehrwertsteuer) dargestellt. Zur Ermittlung der Kosten wurden zudem folgende gesetzlich vorgeschriebene Rabatte, sofern zutreffend, auf den Apothekenverkaufspreis angerechnet:

- Temporärer Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1a SGB V (2,00 € für verschreibungspflichtige Präparate)
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V (7 % für patentgeschützte Produkte des pharmazeutischen Unternehmers bzw. 6 % für patentfreie, nicht festbetragsregelte Produkte); ggf. in Verbindung mit § 130a Abs. 3b SGB V (+ 10 % für nicht festbetragsgebundene generische Arzneimittel)
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 3a SGB V (Preismoratorium)
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel (Generikarabatt in Höhe von 10 %)

Die angegebenen Preise entsprechen somit den für die GKV anfallenden Kosten.

Es wurden für die Ermittlung der Jahrestherapiekosten nur die in der Lauer-Taxe gelisteten und im Verkehr befindlichen Originalpackungen mit ihrer jeweiligen Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße berücksichtigt. Packungen, die nicht im Vertrieb oder nur für die Verwendung im Krankenhaus zugelassen sind oder (re-)importiert wurden, wurden nicht berücksichtigt. Zur Kalkulation der Jahrestherapiekosten wurde jeweils die für die GKV kostengünstigste Packung bzw. Packungskombination, die zur adäquaten Abbildung des minimalen bzw. maximalen Verbrauchs nötig ist, herangezogen. Mit den in Tabelle 3-18 aufgeführten Preisen wurden alle weiteren Berechnungen durchgeführt.

3.3.3.2 Zusammenfassung der Arzneimittelkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Tabelle 3-19 Arzneimittelkosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Produkt	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient in Packungen	AM-Kosten pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Decitabin / Cedazuridin (Inaqovi®)	INAQOVI 35 mg / 100 mg Filmtabletten 5 St 35 mg/100 mg	6.813,13 € [2,00 € ^a]; 409,30 € ^b]	65 FTA ≙ 13 Packungen	88.570,69 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Venetoclax + Azacitidin	VENCLYXTO 100 mg Filmtabletten 112 St 100 mg	5.924,31 € [2,00 € ^a]; 0,00 € ^b]	1.455 FTA ≙ 12,99 Packungen	76.963,13 €
	AZACITIDIN 100 mg Injektions- suspension 1 St 100 mg	188,75 € [2,00 € ^a]; 8,94 € ^b]	182 DSF ≙ 182 Packungen	34.352,50 €
	Arzneimittelkosten Venetoclax + Azacitidin			111.315,63 €
Venetoclax + Decitabin	VENCLYXTO 100 mg Filmtabletten 112 St 100 mg	5.924,31 € [2,00 € ^a]; 0,00 € ^b]	1.455 FTA ≙ 12,99 Packungen	76.963,13 €
	DACOGEN 50 mg Infusionslösung 1 St 50 mg	1.240,38 € [2,00 € ^a]; 0,00 € ^b]	65 DSF ≙ 65 Packungen	80.624,70 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Produkt	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient in Packungen	AM-Kosten pro Patient pro Jahr
	Arzneimittelkosten Venetoclax + Decitabin			157.587,83 €
Glasdegib + LDAC	DAURISMO 100 mg Filmtabletten 30 St 100 mg	8.753,32 € [2,00 € ^{a)} ; 526,81 € ^{b)}]	365 FTA ≅ 12,17 Packungen	106.498,73 €
	ARA-CELL 40 mg Injektionslösung 10 St 40 mg	32,20 € [2,00 € ^{a)} ; 1,14 € ^{b)}]	130 DSF ≅ 13 Packungen	418,60 €
	Arzneimittelkosten Glasdegib + LDAC			106.917,33 €
Azacitidin	AZACITIDIN 100 mg Injektions- suspension 1 St 100 mg	188,75 € [2,00 € ^{a)} ; 8,94 € ^{b)}]	182 DSF ≅ 182 Packungen	34.352,50 €
Decitabin	DACOGEN 50 mg Infusionslösung 1 St 50 mg	1.240,38 € [2,00 € ^{a)} ; 0,00 € ^{b)}]	65 DSF ≅ 65 Packungen	80.624,70 €
Stand Lauer Taxe: 15.01.2024 ^{a)} Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1a SGB V ^{b)} Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V Der Jahresdurchschnittsverbrauch in Packungen wird hier als gerundeter Wert angegeben. Da es sich um eine kontinuierliche Dauertherapie handelt, erfolgt die Berechnung der Jahrestherapiekosten jedoch mit ungerundeten Werten. DSF = Durchstechflasche; FTA = Filmtablette; LDAC = <i>Low-dose cytarabine</i> (niedrigdosiertes Cytarabin); SGB = Sozialgesetzbuch; St = Stück				

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-20 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und

der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Decitabin / Cedazuridin (Inaqovi®)	Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter AML, für die eine Standard-Induktionschemotherapie nicht in Frage kommt	Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.		
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Venetoclax + Azacitidin	Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter AML, die nicht für eine intensive Chemotherapie geeignet sind	Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.		
Venetoclax + Decitabin	Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter AML, die nicht für eine intensive Chemotherapie geeignet sind	Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.		
Glasdegib + LDAC	Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter <i>de novo</i> oder sekundärer AML, die nicht für eine Standard-Induktionschemotherapie infrage kommen	Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.		
Azacitidin	Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter AML, die nicht für eine	Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.		

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
	intensive Chemotherapie geeignet sind			
Decitabin	Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter AML, die nicht für eine intensive Chemotherapie geeignet sind	Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.		
AML = Akute Myeloische Leukämie; GKV = Gesetzliche Krankenversicherung; LDAC = <i>Low-dose cytarabine</i> (niedrigdosiertes Cytarabin)				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-20 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Gemäß den Vorgaben des G-BA sind bei der Aufstellung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen lediglich solche Kosten zu berücksichtigen, die mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar im Zusammenhang stehen. Nicht berücksichtigt werden ärztliche Behandlungskosten, Krankenhauskosten, Kosten für die Applikation des Arzneimittels (z. B. Infusionsbehältnisse / Infusionsbesteck, Verabreichung der Infusion), Kosten für die Kontrolle des Behandlungserfolgs / des Krankheitsverlaufs, Verabreichung der Infusion / Injektion und Leistungen ohne regelhafte Unterschiede zwischen einzelnen Wirkstoffen und ihren Kombinationspartnern sowie Leistungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendung im Verlauf der Behandlung hinausgehen. Aufgrund der oralen Darreichungsform der Fixkombination Decitabin / Cedazuridin entfallen die, bei der intravenösen Verabreichung von Decitabin anfallenden, Infusionspauschalen.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zVT entsprechend der jeweiligen Fachinformationen keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlungskosten bestehen, fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-21 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-20 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-21: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.	
GKV = Gesetzliche Krankenversicherung	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-21 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben entfallen entsprechend der oben genannten Begründung.

Geben Sie in Tabelle 3-22 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-20 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-21 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-22: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel			
Decitabin / Cedazuridin (Inaqovi®)	Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter AML, für die eine Standard-Induktionstherapie nicht in Frage kommt	Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.	-
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Venetoclax + Azacitidin	Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter AML, die nicht für eine intensive Chemotherapie geeignet sind	Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.	-
Venetoclax + Decitabin	Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter AML, die nicht für eine intensive Chemotherapie geeignet sind	Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.	-
Glasdegib + LDAC	Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter <i>de novo</i> oder sekundärer AML, die nicht für eine	Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.	-

	Standard-Induktionstherapie infrage kommen		
Azacitidin	Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter AML, die nicht für eine intensive Chemotherapie geeignet sind	Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.	-
Decitabin	Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter AML, die nicht für eine intensive Chemotherapie geeignet sind	Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.	-
AML = Akute Myeloische Leukämie; GKV = Gesetzliche Krankenversicherung; LDAC = <i>Low-dose cytarabine</i> (niedrigdosiertes Cytarabin)			

Angabe zu den sonstigen GKV-Leistungen

Entsprechend der bisherigen Vorgehensweise des G-BA werden weitere Kosten, die der GKV über den alleinigen Fertigarzneimittelpreis hinausgehend bezüglich der Arzneimittelzubereitung entstehen, durch pauschale Zuschläge für die Herstellung zytostatikahaltiger parenteraler Zubereitungen kalkuliert. Die Angaben zu den sonstigen GKV-Leistungen ergeben sich für die zVT aus den jeweiligen Fachinformationen [3, 4, 9]. In der Kostendarstellung aller Arzneimittel, bei denen nach den Angaben in der Fachinformation in der Regel eine aseptische Zubereitung einer parenteralen Lösung vorgenommen wird, wird daher der entsprechende pauschale Zuschlag von 100,00 € pro applikationsfertige Zubereitung abgebildet:

Tabelle 3-23 Sonstige GKV-Leistungen–Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100,00 €
Quelle: Anlage 3 „Preisbildung für parenterale Lösungen“ der Hilfstaxe [10], aktuelle Vergütung gemäß G-BA Beschluss zu Lisocabtagen maraleucel [11] G-BA = Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV = Gesetzliche Krankenversicherung	

Tabelle 3-24 Sonstige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Anwendung in Euro	Anzahl sonstiger GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel			
Decitabin / Cedazuridin (Inaqovi®)	Es fallen keine sonstigen GKV-Leistungen an.		
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Venetoclax + Azacitidin	Venetoclax - Azacitidin 100,00 €	Venetoclax - Azacitidin 91	Venetoclax - Azacitidin 9.100 €
Venetoclax + Decitabin	Venetoclax - Decitabin 100,00 €	Venetoclax - Decitabin 65	Venetoclax - Decitabin 6.500 €
Glasdegib + LDAC	Glasdegib - LDAC 100,00 €	Glasdegib - LDAC 130	Glasdegib - LDAC 13.000 €
Azacitidin	100,00 €	91	9.100 €
Decitabin	100,00 €	65	6.500 €
GKV = Gesetzliche Krankenversicherung; LDAC = <i>Low-dose cytarabine</i> (niedrigdosiertes Cytarabin)			

Die in Tabelle 3-23 und Tabelle 3-24 gelisteten sonstigen GKV-Leistungen wurden der Anlage 3 „Preisbildung für parenterale Lösungen“ der Hilfstaxe (Stand: 01.03.2022) entnommen [10]. Entsprechend dem Vorgehen des G-BA in aktuellen Verfahren werden die Kosten pro Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung mit 100,00 € beziffert [11].

Sonstige GKV-Leistungen des zu bewertenden Arzneimittels

Decitabin / Cedazuridin (Inaqovi®)

Für die orale Gabe der Fixkombination Decitabin / Cedazuridin (Inaqovi®) fallen keine sonstigen GKV-Leistungen an.

Sonstige GKV-Leistungen der zVT

Venetoclax + Azacitidin

Für die orale Gabe von Venetoclax fallen keine sonstigen GKV-Leistungen an.

Wie in Abschnitt 3.3.1 dargestellt, ergeben sich für die subkutane Gabe von Azacitidin 91 Behandlungstage pro Patient pro Jahr. Entsprechend der Fachinformation muss bei jeder Behandlung eine Injektionssuspension mit Azacitidin hergestellt werden [3]. Für die Herstellung zytostatikahaltiger parenteraler Zubereitungen ist pro applikationsfertiger Einheit ein Zuschlag von 100,00 € abrechnungsfähig. Bei 91 Behandlungstagen pro Jahr entspricht dies Behandlungskosten von 9.100 €.

Venetoclax + Decitabin

Für die orale Gabe von Venetoclax fallen keine sonstigen GKV-Leistungen an.

Wie in Abschnitt 3.3.1 dargestellt, ergeben sich für die intravenöse Gabe von Decitabin 65 Behandlungstage pro Patient pro Jahr. Entsprechend der Fachinformation muss bei jeder Behandlung eine Infusionslösung mit Decitabin hergestellt werden [4]. Für die Herstellung zytostatikahaltiger parenteraler Zubereitungen ist pro applikationsfertiger Einheit ein Zuschlag von 100,00 € abrechnungsfähig. Bei 65 Behandlungstagen pro Jahr entspricht dies Behandlungskosten von 6.500 €.

Glasdegib + LDAC

Für die orale Gabe von Glasdegib fallen keine sonstigen GKV-Leistungen an.

Wie in Abschnitt 3.3.1 dargestellt, ergeben sich für die subkutane Gabe von LDAC 130 Behandlungstage pro Patient pro Jahr. Entsprechend der Fachinformation muss bei jeder Behandlung eine Injektionslösung mit LDAC hergestellt werden [5]. Für die Herstellung zytostatikahaltiger parenteraler Zubereitungen ist pro applikationsfertiger Einheit ein Zuschlag von 100,00 € abrechnungsfähig. Bei 130 Behandlungstagen pro Jahr entspricht dies Behandlungskosten von 13.000 €.

Azacitidin

Die sonstigen GKV-Leistungen der Monotherapie mit Azacitidin (subkutan) entsprechen den sonstigen GKV-Leistungen der Kombinationstherapie Venetoclax + Azacitidin.

Decitabin

Die sonstigen GKV-Leistungen der Monotherapie mit Decitabin (intravenös) entsprechen den sonstigen GKV-Leistungen der Kombinationstherapie Venetoclax + Decitabin.

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-25 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 0 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe

eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-25: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Decitabin / Cedazuridin (Inaqovi®)	Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter AML, für die eine Standard-Induktionstherapie nicht in Frage kommt	88.570,69 €	-	-	88.570,69 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Venetoclax + Azacitidin	Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter AML, die nicht für eine intensive Chemotherapie geeignet sind	Venetoclax 76.963,13 € Azacitidin 34.352,50 € Insgesamt 111.315,63 €	-	Venetoclax - Azacitidin 9.100 € Insgesamt 9.100 €	120.415,63 €
Venetoclax + Decitabin	Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter AML, die nicht für eine intensive Chemotherapie geeignet sind	Venetoclax 76.963,13 € Decitabin 80.624,70 € Insgesamt 157.587,83 €	-	Venetoclax - Decitabin 6.500 € Insgesamt 6.500 €	164.087,83 €
Glasdegib + LDAC	Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter <i>de novo</i> oder sekundärer AML, die nicht für eine Standard-Induktionstherapie infrage kommen	Glasdegib 106.498,73 € LDAC 418,60 € Insgesamt 106.917,33 €	-	Glasdegib - LDAC 13.000 € Insgesamt 13.000 €	119.917,33 €
Azacitidin	Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter AML, die nicht für eine intensive	34.352,50 €	-	9.100 €	43.452,50 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
	Chemotherapie geeignet sind				
Decitabin	Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter AML, die nicht für eine intensive Chemotherapie geeignet sind	80.624,70 €	-	6.500 €	87.124,70 €

Stand Lauer-Taxe: 15.01.2024
 AML = Akute Myeloische Leukämie; GKV = Gesetzliche Krankenversicherung; LDAC = *Low-dose cytarabine* (niedrigdosiertes Cytarabin)

Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten in Tabelle 3-25 wurden die in Tabelle 3-19 dargestellten Packungen pro Jahr mit den in Tabelle 3-18 dargestellten Kosten pro Packung multipliziert. Wie in Tabelle 3-24 dargestellt, fallen für die zVT Zuschläge für die Herstellung zytostatikahaltiger parenteraler Zubereitungen von 6.500 €–13.000 € an. Aufgrund der oralen Gabe der Fixkombination Decitabin / Cedazuridin (Inaqovi[®]) werden diese Kosten bei dem zu bewertenden Arzneimittel eingespart. Darüber hinaus ist Inaqovi[®] die erste Therapieoption, die eine Behandlung der AML im häuslichen Umfeld des Patienten ermöglicht. Für die Behandlung mit den Therapieoptionen der zVT ist die Anwesenheit beim Arzt in einer onkologischen Ambulanz / einem onkologischen Zentrum erforderlich. Wie in Tabelle 3-17 dargestellt, fallen für die zVT 65–130 Behandlungstage pro Patient pro Jahr an, in denen sich der Patient in die onkologische Ambulanz / das onkologische Zentrum begeben muss, um seine Krebstherapie zu erhalten. Laut Krankentransport-Richtlinie des G-BA übernehmen die Krankenkassen die Fahrtkosten zu einer ambulanten Behandlung u. a. für parenterale onkologische Chemotherapien [12]. Die durch die Behandlung mit den Therapieoptionen der zVT entstehenden Fahrtkosten, die an 65–130 Behandlungstagen pro Patient pro Jahr anfallen, sind je nach Wohnort des Patienten patientenindividuell unterschiedlich und daher nicht bezifferbar. Dennoch müssen bei der Gesamtbetrachtung des zu bewertenden Arzneimittels die Einsparung durch den Wegfall der Herstellung der zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung, die Einsparung der Fahrtkosten und die patientenindividuellen Vorteile der Behandlungsoption im häuslichen Umfeld berücksichtigt werden.

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten

sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Zum aktuellen Zeitpunkt ist eine Quantifizierung der zu erwartenden Versorgungsanteile nicht möglich. Einige Aspekte, welche einen Einfluss auf die Versorgungsanteile haben können, werden im Folgenden diskutiert.

Kontraindikationen

Die Anwendung von Inaqovi® ist kontraindiziert bei Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile [1]. Es ist nicht bekannt, ob Decitabin, Cedazuridin oder ihre Metabolite in die Muttermilch übergehen. Daher kann ein Risiko für das Neugeborene / Kind nicht ausgeschlossen werden. Die Anwendung von Inaqovi® ist dementsprechend in der Stillzeit kontraindiziert [1].

Zielpopulation und Patientenpräferenz

Die Angaben zur Zielpopulation in Abschnitt 3.2.4 (517–748 Patienten in der GKV) stellen das theoretische maximale Patientenpotenzial für die Fixkombination Decitabin / Cedazuridin dar. Es ist jedoch nicht davon auszugehen, dass alle Patienten, für die eine Behandlung mit der Fixkombination Decitabin / Cedazuridin geeignet wäre, diese tatsächlich auch erhalten. Dementsprechend ist es unwahrscheinlich, dass ein Marktanteil von 100 % erreicht werden wird.

Verschiedene Studien haben gezeigt, dass ein überwiegender Teil der Patienten eine orale Darreichungsform gegenüber einer intravenösen oder subkutanen Darreichungsform bevorzugen würden [13-15]. Als einer der Hauptgründe hierfür wird genannt, dass bei einer oralen Darreichungsform die Therapie zu Hause stattfinden kann und somit häufige Arzt- und Klinikbesuche reduziert werden [13-15]. Das Therapieregime hat dadurch einen weniger disruptiven Einfluss auf den Alltag und das soziale Leben der Patienten. Dennoch gaben einige Patienten an, dass sie sich in der kontrollierten Umgebung eines Behandlungszentrums sicherer fühlen und daher ihre Behandlung nicht zu Hause erhalten wollen [15]. Dementsprechend ist trotz eindeutiger Präferenz der Patienten für eine orale Darreichungsform nicht davon auszugehen, dass alle geeigneten Patienten von einer intravenösen / subkutanen Therapie auf die orale Fixkombination Decitabin / Cedazuridin wechseln werden.

Ambulanter/stationärer Sektor

Da die Behandlung mit der orale Fixkombination Decitabin / Cedazuridin im ambulanten Sektor stattfindet, ist eine Unterscheidung zwischen der ambulanten und der stationären Behandlung nicht notwendig.

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

Aktuell können aus den oben genannten Gründen keine validen Angaben zu den Versorgungsanteilen und ihrer Entwicklung gemacht werden.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

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

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

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

Die Angaben in diesem Abschnitt beziehen sich auf die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC / Fachinformation) [1-3, 5, 9, 16].

Zur Ermittlung des Apothekenabgabepreises für die Fixkombination Decitabin / Cedazuridin (Inaqovi[®]) und die Berechnung der Kosten für die GKV wurden die Arzneimittelpreisverordnung und gesetzlich vorgeschriebene Rabatte nach § 130 Abs. 1 SGB V und nach § 130a Abs. 1 SGB V herangezogen. Die Preisabfragen erfolgten für alle medikamentösen Therapien am 15.01.2024 aus der Lauer-Taxe.

Die Angaben zum Behandlungsmodus und zum Verbrauch wurden jeweils den aktuell gültigen Fachinformationen von Inaqovi[®], Venclyxto[®], Daurismo[®], VIDAZA[®], Dacogen[®] und ARA-cell[®] entnommen. Bei körperoberflächenabhängigen Dosierungen wurde die KOF basierend auf dem Standardpatienten gemäß Mikrozensus 2021 und gemäß der Formel nach Du Bois und Du Bois berechnet.

Die Angaben zu zusätzlichen GKV-Leistungen wurden jeweils den aktuell gültigen Fachinformationen von Inaqovi[®], Venclyxto[®], Daurismo[®], VIDAZA[®], Dacogen[®] und ARA-

cell[®] entnommen. Angaben zu sonstigen GKV-Leistungen wurden der sogenannten Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen, Anlage 3 „Preisbildung für parenterale Lösungen“) mit Stand 01.03.2022 entnommen.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

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

1. Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V. (2023): Inaqovi 35 mg/100 mg Filmtabletten Fachinformation. Stand: 10/2023 [Zugriff: 27.09.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG (2016): Venclyxto[®] 10 mg/50 mg/100 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: 08/2023 [Zugriff: 06.02.2024]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
3. Bristol Myers Squibb Pharma EEIG (2008): VIDAZA[®] 25 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Injektionssuspension; Fachinformation. Stand: 11/2023 [Zugriff: 06.02.2024]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
4. Janssen-Cilag International NV (2012): Dacogen[®] 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation. Stand: 06/2021 [Zugriff: 21.04.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
5. Pfizer Europe MA EEIG (2020): Daurismo[®] 25 mg/100 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: 07/2022 [Zugriff: 21.04.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
6. Döhner H, Estey E, Grimwade D, Amadori S, Appelbaum FR, Büchner T, et al. (2017): Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood*; 129(4):424-47.
7. Statistisches Bundesamt (DESTATIS) (2023): Mikrozensus - Körpermaße der Bevölkerung nach Altersgruppen 2021. [Zugriff: 28.07.2023]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/koerpermasse-insgesamt.html?nn=210456>.
8. Du Bois D, Du Bois EF (1989): A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916. *Nutrition*; 5(5):303-11; discussion 12-3.
9. STADAPHARM GmbH (2002): ARA-cell[®] 40 mg Injektion, ARA-cell[®] 100 mg Injektion; Fachinformation. Stand: 07/2020 [Zugriff: 28.07.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
10. GKV-Spitzenverband (2022): Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen - Preisbildung für parenterale Lösungen. [Zugriff: 08.02.2024]. URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertrage/hilfstaxe/20220301_Hilfstaxe_Redaktionelle_Gesamtfassung_Anlage_3.pdf.
11. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2023): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) - Lisocabtagen maraleucel (neues Anwendungsgebiet: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom, hochmalignes B-Zell-Lymphom, primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom und folliculäres

- Lymphom Grad 3B, nach 1 Vortherapie, Rezidiv innerhalb von 12 Monaten oder refraktär). [Zugriff: 28.07.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6278/2023-11-16_AM-RL-XII_Lisocabtagen-maraleucel_D-951.pdf.
12. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2023): Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses - Richtlinie über die Verordnung von Krankenfahrten, Krankentransportleistungen und Rettungsfahrten nach § 92 Absatz 1 Satz 2 Nummer 12 SGB V. [Zugriff: 25.10.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3026/KT-RL_2022-10-20_iK-2023-01-11.pdf.
 13. Eek D, Krohe M, Mazar I, Horsfield A, Pompilus F, Friebe R, et al. (2016): Patient-reported preferences for oral versus intravenous administration for the treatment of cancer: a review of the literature. *Patient Preference Adherence*; 10:1609-21.
 14. Zeidan AM, Jayade S, Schmier J, Botteman M, Hassan A, Ruiters D, et al. (2022): Injectable Hypomethylating Agents for Management of Myelodysplastic Syndromes: Patients' Perspectives on Treatment. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia*; 22(3):e185-e98.
 15. Otsuka Pharma GmbH (2022): Acute Myeloid Leukaemia (AML) Patient Preference Study - Study Report.
 16. Janssen-Cilag International NV. Dacogen® 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. 2012.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

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

Die hier aufgeführten Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung der oralen Fixkombination Decitabin / Cedazuridin stammen aus der Fachinformation mit Stand Oktober 2023 [1].

Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung muss durch einen Arzt eingeleitet und überwacht werden, der über Erfahrungen in der Anwendung von Krebstherapien verfügt.

Dosierung

Die empfohlene Dosis von Inaqovi® beträgt 1 Tablette einmal täglich an den Tagen 1 bis 5 eines jeden 28-tägigen Behandlungszyklus. Die Zyklen sind alle 28 Tage zu wiederholen. Die Behandlung muss mindestens 4 Zyklen lang fortgesetzt werden, bis zur Krankheitsprogression

oder dem Auftreten nicht akzeptabler Toxizität. Ein vollständiges oder teilweises Ansprechen kann länger als 4 Zyklen benötigen.

- Während eines Zyklus wird die Substitution mit einem intravenös verabreichten Decitabin-haltigen Arzneimittel nicht empfohlen.
- Eine Prämedikation mit den üblichen Antiemetika vor jeder Dosisgabe zur Minimierung von Übelkeit und Erbrechen muss in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).
- Bei Patienten, bei denen hämatologische und nicht-hämatologische Toxizitäten auftreten, ist eine Verzögerung oder Reduzierung der Dosis pro Zyklus in Betracht zu ziehen (siehe „Dosisanpassungen“).

Versäumte oder erbrochene Dosis

- Versäumt der Patient die Einnahme einer Dosis zum üblichen Zeitpunkt und bemerkt dies innerhalb von 12 Stunden, muss er die versäumte Dosis schnellstmöglich einnehmen und danach den normalen Zeitplan wieder aufnehmen.
- Wenn der Patient eine Dosis um 12 oder mehr Stunden versäumt, muss er warten und die versäumte Dosis am nächsten Tag zur gewohnten Zeit einnehmen und anschließend den Dosierungszeitraum für jede versäumte Dosis um einen Tag verlängern, um 5 Tagesdosen für jeden Zyklus zu erreichen.
- Erbricht sich ein Patient nach der Dosisaufnahme, darf an diesem Tag keine weitere Dosis eingenommen werden. Die anschließende Dosis muss zum üblichen Zeitpunkt eingenommen und das Einnahmeschema fortgesetzt werden, ohne dass der Einnahmezeitraum verlängert wird.

Dosisanpassungen

Hämatologische Nebenwirkungen

Der nächste Zyklus muss aufgeschoben werden, wenn die absolute Neutrophilenzahl (ANC) unter $1,0 \times 10^9 / l$ und die Thrombozytenzahl unter $50 \times 10^9 / l$ fallen, ohne dass eine aktive Erkrankung vorliegt. Das Differentialblutbild (Diff-BB) ist zu kontrollieren, bis die ANC mindestens $1,0 \times 10^9 / l$ und die Thrombozytenzahl mindestens $50 \times 10^9 / l$ betragen.

Wenn keine aktiven Erkrankungen vorliegen:

- Bei Besserung der hämatologischen Werte (ANC mindestens $1,0 \times 10^9 / l$ und Thrombozytenzahl mindestens $50 \times 10^9 / l$) innerhalb von 2 Wochen nach dem letzten Behandlungszyklus, ist die Behandlung mit der gleichen Dosis fortzusetzen.
- Wenn keine Besserung der hämatologischen Werte (ANC mindestens $1,0 \times 10^9 / l$ und Thrombozytenzahl mindestens $50 \times 10^9 / l$) innerhalb von 2 Wochen nach dem letzten Behandlungszyklus eintritt:

- Die Behandlung muss um bis zu weitere 2 Wochen aufgeschoben werden UND
- Der Patient muss die Behandlung an den Tagen 1 bis 4 mit einer verringerten Dosis fortsetzen. Bleibt die Myelosuppression nach einer Dosisverringering bestehen, sind weitere Dosisverringeringe gemäß der in Tabelle 3-26 aufgeführten Reihenfolge zu erwägen.
- Je nach klinischer Notwendigkeit bleibt die Dosis bei anschließenden Zyklen gleich oder wird erhöht.

Patienten mit aktiver Erkrankung müssen mindestens 4 Behandlungszyklen erhalten. Siehe Tabelle 3-26.

Tabelle 3-26: Empfohlene Dosisverringeringe bei Myelosuppression

Dosisverringering	Dosis
Erste	1 Tablette einmal täglich an den Tagen 1 bis 4
Zweite	1 Tablette einmal täglich an den Tagen 1 bis 3
Dritte	1 Tablette einmal täglich an den Tagen 1, 3 und 5

Anhaltende schwere Neutropenie und febrile Neutropenie erfordern eine unterstützende Behandlung (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Nicht-hämatologische Nebenwirkungen

Bei Auftreten der folgenden nicht-hämatologischen Nebenwirkungen müssen anschließende Behandlungszyklen aufgeschoben und nach Abklingen mit der gleichen oder verringerten Dosis wiederaufgenommen werden:

- Kreatinin im Serum bei mindestens 2 mg / dl
- Bilirubin im Serum bei mindestens dem 2-Fachen der oberen Normgrenze (ONG)
- Alaninaminotransferase (ALT) oder Aspartataminotransferase (AST) bei mindestens dem 2-Fachen der ONG
- Aktive oder unkontrollierte Infektion

Dosisanpassungen bei allen anderen Nebenwirkungen des Grad 3 oder höher sind gemäß geltender Therapierichtlinien vorzunehmen.

Besondere Patientengruppen

Leberfunktionsstörung

Studien bei Patienten mit Leberfunktionsstörung wurden nicht durchgeführt. Die Notwendigkeit einer Dosisanpassung bei Patienten mit Leberfunktionsstörung wurde nicht

untersucht. Im Fall einer Verschlechterung der Leberfunktion sollten die Patienten sorgfältig überwacht werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2 der Fachinformation).

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance [CrCl] ≥ 30 ml / min / 1,73 m²) wird keine Anpassung der Anfangsdosis empfohlen. Wegen der Möglichkeit einer Zunahme und Verstärkung von Nebenwirkungen müssen Patienten mit mittelschwerer Nierenfunktionsstörung (CrCl 30 bis 59 ml / min / 1,73 m²) überwacht werden. Inaqovi[®] wurde bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (CrCl 15 bis 29 ml / min / 1,73 m²) oder terminaler Nierenerkrankung (CrCl < 15 ml / min / 1,73 m²) nicht untersucht (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2 der Fachinformation).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Inaqovi[®] bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Inaqovi[®] ist zum Einnehmen. Die Tabletten müssen jeden Tag zu etwa dem gleichen Zeitpunkt im Ganzen mit Wasser geschluckt werden. Es dürfen 2 Stunden vor und 2 Stunden nach Einnahme des Arzneimittels keine Nahrungsmittel verzehrt werden, um ein mögliches Ausbleiben der Wirksamkeit zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation). Um Hautkontakt oder die Freisetzung der Wirkstoffe in die Luft zu verhindern, dürfen die Tabletten nicht zerkaut, zerdrückt oder zerbrochen werden. Inaqovi[®] ist ein zytotoxisches Arzneimittel. Hinweise zur ordnungsgemäßen Handhabung und Entsorgung, siehe Abschnitt 6.6 der Fachinformation.

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile. Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6 der Fachinformation).

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Myelosuppression

Unter der Behandlung kann es zu schwerwiegender Myelosuppression, auch mit tödlichem Ausgang, kommen (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Vor Behandlungsbeginn, vor Beginn jedes Behandlungszyklus und bei klinischer Notwendigkeit muss ein Differentialblutbild zur Kontrolle des Ansprechens und der Toxizität erstellt werden. Bei Bedarf müssen Wachstumsfaktoren und antiinfektive Therapien zur Behandlung oder vorbeugend angewendet werden. Der anschließende Zyklus muss aufgeschoben und den Empfehlungen entsprechend mit der gleichen oder verringerten Dosis wiederaufgenommen werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8 der Fachinformation). Patienten sind auf Anzeichen und Symptome von Infektionen zu überwachen und umgehend zu behandeln.

Neutropenie

Unterstützende Behandlungen beinhalten die prophylaktische Gabe von Antibiotika und / oder unterstützenden Wachstumsfaktoren (z. B. G-CSF) bei Neutropenie nach geltenden Therapierichtlinien. Bedingungen, unter denen die Anwendung aufgeschoben werden muss, siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Bei Patienten, die intravenös Decitabin erhielten, wurde über Fälle von interstitieller Lungenerkrankung (ILD) (einschließlich Lungeninfiltrate, organisierende Pneumonie und Lungenfibrose) ohne Anzeichen einer infektiösen Ursache berichtet. Patienten mit akutem Einsetzen oder unerklärlicher Verschlechterung von Lungensymptomen müssen sorgfältig untersucht werden, um eine ILD auszuschließen. Wird eine ILD bestätigt, muss eine angemessene Behandlung eingeleitet werden (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Leberfunktionsstörung

Die Anwendung bei Patienten mit Leberfunktionsstörung wurde nicht untersucht. Bei der Anwendung des Arzneimittels bei Patienten mit Leberfunktionsstörung und bei Patienten, die Anzeichen oder Symptome einer Leberfunktionsstörung entwickeln, ist Vorsicht geboten. Leberfunktionstests müssen vor Therapiebeginn, vor Beginn jedes Behandlungszyklus und bei klinischer Notwendigkeit durchgeführt werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2 der Fachinformation).

Nierenfunktionsstörung

Die Anwendung bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung wurde nicht untersucht. Bei der Anwendung des Arzneimittels bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml / min}$) ist Vorsicht geboten. Nierenfunktionstests müssen vor Therapiebeginn, vor Beginn jedes Behandlungszyklus und bei klinischer Notwendigkeit durchgeführt werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2 der Fachinformation).

Kardiale Erkrankungen

Patienten mit schwerer dekompensierter Herzinsuffizienz oder klinisch instabilen kardialen Erkrankungen in der Anamnese waren von den klinischen Studien ausgeschlossen, sodass die Sicherheit und Wirksamkeit des Arzneimittels bei diesen Patienten nicht untersucht wurden. Nach Markteinführung von intravenös verabreichtem Decitabin wurde über Fälle von Kardiomyopathie mit Herzdekomensation berichtet, die in einigen Fällen nach Behandlungsabbruch, Dosisverringerung oder entsprechender Behandlung reversibel waren (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Patienten, insbesondere solche mit einer bekannten kardialen Erkrankung in der Anamnese, müssen auf Anzeichen und Symptome einer Herzinsuffizienz überwacht werden.

Differenzierungssyndrom

Nach Markteinführung von intravenös verabreichtem Decitabin wurden bei Patienten, die Decitabin erhielten, Fälle eines Differenzierungssyndroms (auch bekannt als Retinsäuresyndrom) berichtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Das Differenzierungssyndrom

kann tödlich sein (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Bei ersten Symptomen oder Anzeichen eines Differenzierungssyndroms muss eine Behandlung mit hochdosierten intravenösen Kortikosteroiden und eine hämodynamische Überwachung in Erwägung gezogen werden. Die Behandlung muss bis zum Abklingen der Symptome vorübergehend unterbrochen werden. Bei Wiederaufnahme der Behandlung ist Vorsicht geboten.

Anwendung von Antiemetika

Während der Behandlung können Übelkeit und Erbrechen auftreten. Zur Minimierung von Übelkeit und Erbrechen sollte vor jeder Dosis die Anwendung einer Standardtherapie mit Antiemetika erwogen werden.

Sonstige Bestandteile

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wirkung anderer Arzneimittel auf Inaqovi®

Decitabin und Cedazuridin sind keine Substrate oder Inhibitoren der Cytochrom-P450-Enzyme (CYP450). Wechselwirkungen mit CYP-Inhibitoren oder -Induktoren sind daher nicht zu erwarten.

Cytidin-Desaminase-Inhibitoren

Da Decitabin ein Substrat des Enzyms Cytidin-Desaminase (CDA) ist, das Decitabin verstoffwechselt und in eine inaktive desaminierte Form überführt, sollten andere Arzneimittel, die CDA hemmen, vermieden werden, da die gemeinsame Anwendung zu einer erhöhten Exposition gegenüber Decitabin führen kann.

Wirkung von Inaqovi® auf andere Arzneimittel

Arzneimittel, die durch Cytidin-Desaminase verstoffwechselt werden

Cedazuridin ist ein Inhibitor von CDA und erhöht somit nach oraler Gabe die Exposition gegenüber Decitabin. Die gemeinsame Anwendung von Inaqovi® mit Arzneimitteln, die durch CDA verstoffwechselt werden (d. h. Cytarabin, Gemcitabin, Azacitidin), kann zu erhöhter systemischer Exposition führen und die Toxizität dieser Arzneimittel möglicherweise verstärken. Die gemeinsame Anwendung von Inaqovi® mit Arzneimitteln, die vorwiegend durch CDA verstoffwechselt werden, sollte vermieden werden.

Nahrung

Wurde Decitabin zusammen mit einer fettreichen, kalorienreichen Mahlzeit angewendet, verringerte sich die Gesamtexposition gegenüber Decitabin nachweislich (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter / Kontrazeption bei Männern und Frauen

Aufgrund des genotoxischen Potentials von Decitabin (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation) müssen Frauen im gebärfähigen Alter während der Behandlung mit Inaqovi[®] und für 6 Monate nach Abschluss der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden, um eine Schwangerschaft zu vermeiden. Männer sollten zuverlässige Verhütungsmethoden anwenden und darauf hingewiesen werden, während der Behandlung mit Inaqovi[®] und für 3 Monate nach Beendigung der Behandlung kein Kind zu zeugen (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation). Die Anwendung von Decitabin und Cedazuridin zusammen mit hormonalen Kontrazeptiva wurde nicht untersucht.

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur begrenzte Erfahrungen beim Menschen mit der Anwendung von Decitabin und Cedazuridin bei Schwangeren vor. Basierend auf den Ergebnissen aus embryofetalen, tierexperimentellen Studien zur Toxizität (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation) kann Inaqovi[®] möglicherweise den Fetus schädigen, wenn es Schwangeren verabreicht wird. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation). Die Anwendung von Inaqovi[®] während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht zuverlässig verhüten, wird nicht empfohlen. Bevor mit der Behandlung begonnen wird, sollte ein Schwangerschaftstest bei allen Frauen im gebärfähigen Alter durchgeführt werden. Falls Inaqovi[®] während der Schwangerschaft angewendet wird oder eine Patientin während der Anwendung dieses Arzneimittels schwanger wird, ist die Patientin über eine potenzielle Gefährdung für den Fetus aufzuklären.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Decitabin, Cedazuridin oder deren Metaboliten in die Muttermilch übergehen. Ein Risiko für das Neugeborene / Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Inaqovi[®] ist während der Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation).

Fertilität

Es liegen keine Daten zur Wirkung von Decitabin und Cedazuridin auf die Fertilität beim Menschen vor. In Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe wurden bei Mäusen toxische Wirkungen auf die Eierstöcke und Hoden, einschließlich Mutagenität, beobachtet. Aufgrund der Möglichkeit einer Zeugungsunfähigkeit oder Unfruchtbarkeit in der Folge einer Therapie sollten Männer vor dem Beginn der Behandlung eine Beratung zur Spermakonservierung einholen und Frauen im gebärfähigen Alter sollten sich zur Möglichkeit einer Kryokonservierung von Eizellen beraten lassen. Vor Behandlungsbeginn oder Schwangerschaftsplanung sind die oben aufgeführten Handlungsempfehlungen in Erwägung zu ziehen (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Inaqovi® hat mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Patienten sind darauf hinzuweisen, dass während der Behandlung Nebenwirkungen wie beispielsweise eine Anämie auftreten könnten. Daher wird empfohlen, beim Führen von Fahrzeugen oder beim Bedienen von Maschinen vorsichtig zu sein.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Abt. Pharmakovigilanz

Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3

D-53175 Bonn

Website: <http://www.bfarm.de>

anzuzeigen.

Überdosierung

Anzeichen und Symptome

Eine Überdosierung kann zu einer Zunahme von Myelosuppression und mit Neutropenie im Zusammenhang stehenden Infektionen wie Pneumonie und Sepsis führen.

Behandlung

Für das Arzneimittel ist kein Antidot zur Behandlung einer Überdosierung bekannt. Im Fall einer Überdosierung müssen Patienten engmaschig auf Anzeichen oder Symptome von Nebenwirkungen überwacht und eine angemessene symptomatische Behandlung eingeleitet werden.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen. Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Sichere Handhabung der Inaqovi® Filmtabletten

Die Handhabung der Inaqovi® Filmtabletten sollte gemäß der Leitlinien zur Handhabung zytotoxischer Arzneimittel erfolgen unter Beachtung der aktuellen lokalen Empfehlungen und / oder Vorschriften. Sofern der äußere Überzug der Tablette intakt ist, besteht kein Risiko

beim Umgang mit Inaqovi[®] Filmtabletten. Inaqovi[®] Filmtabletten dürfen nicht zerdrückt oder geteilt werden.

Entsorgung

Nicht verwendetes Arzneimittel ist in Übereinstimmung mit den entsprechenden lokalen Bestimmungen zur Entsorgung von zytotoxischen Arzneimitteln zu vernichten.

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

Nicht zutreffend.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

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

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung [2]. Die Behandlung muss durch einen Arzt eingeleitet und überwacht werden, der über Erfahrungen in der Anwendung von Krebstherapien verfügt [1].

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

Nicht zutreffend.

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

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

Für Inaqovi[®] liegt kein Annex IV des EPAR vor.

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

Nicht zutreffend.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans

beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Tabelle 3-27: Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Routine-Risikominimierungsmaßnahmen	Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen
Wichtige identifizierte Risiken		
Keine		
Wichtige potentielle Risiken		
Keine		
Fehlende Informationen		
Anwendung bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung	<ul style="list-style-type: none"> Fachinformation Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.2 Gebrauchsinformation Abschnitte 2 und 4.2 Rezeptpflichtiges Arzneimittel 	Keine – die aufgeführten Routine-Risikominimierungsmaßnahmen sind ausreichend, um die Sicherheitsbedenken des Arzneimittels zu kontrollieren
Anwendung bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung	<ul style="list-style-type: none"> Fachinformation Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.2 Gebrauchsinformation Abschnitte 2 und 4.2 Rezeptpflichtiges Arzneimittel 	
Anwendung bei Patienten mit schwerer kardialer Erkrankung (z. B. unkontrollierter Angina pectoris oder schwerer kongestiver Herzinsuffizienz [NYHA III-IV])	<ul style="list-style-type: none"> Fachinformation Abschnitt 4.4 Gebrauchsinformation Abschnitt 2 Rezeptpflichtiges Arzneimittel 	
Quelle: EU Risk Management Plan für Inaqovi® [2]		

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

Nicht zutreffend.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

Es existieren keine über die in Abschnitt 3.4.1 – 3.4.4 hinausgehende Anforderungen.

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

Nicht zutreffend.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

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

Die Informationen wurden der Fachinformation von Inaqovi[®] und dem *European Public Assessment Report* (EPAR) zur Fixkombination Decitabin / Cedazuridin entnommen.

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

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

1. Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V. (2023): Inaqovi 35 mg/100 mg Filmtabletten Fachinformation. Stand: 10/2023 [Zugriff: 27.09.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. European Medicines Agency (EMA) (2023): Inaqovi: EPAR - Public assessment report. [Zugriff: 04.12.2023]. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/inaqovi>.

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-11 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-28: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
1	Prämedikation	„Eine Prämedikation mit den üblichen Antiemetika vor jeder Dosisgabe zur Minimierung von Übelkeit und Erbrechen muss in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4).“ (Seite 1, Abschnitt 4.2)	Nein, es handelt sich um eine Empfehlung
		„Während der Behandlung können Übelkeit und Erbrechen auftreten. Zur Minimierung von Übelkeit und Erbrechen sollte vor jeder Dosis die Anwendung einer Standardtherapie mit Antiemetika erwogen werden.“ (Seite 2, Abschnitt 4.4)	Nein, es handelt sich um eine Empfehlung
2	Blutbild	„Vor Behandlungsbeginn, vor Beginn jedes Behandlungszyklus und bei klinischer Notwendigkeit muss ein Differentialblutbild zur Kontrolle des Ansprechens und der Toxizität erstellt werden. Bei Bedarf müssen Wachstumsfaktoren und antiinfektive Therapien zur Behandlung oder vorbeugend angewendet werden.“ (Seite 2, Abschnitt 4.4)	Ja
3	Management von Nebenwirkungen	„Anhaltende schwere Neutropenie und febrile Neutropenie erfordern eine unterstützende Behandlung (siehe Abschnitt 4.4).“ (Seite 1, Abschnitt 4.2)	Ja
		„Im Fall einer Verschlechterung der Leberfunktion sollten die Patienten sorgfältig überwacht werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).“ (Seite 1, Abschnitt 4.2)	Nein, es handelt sich um eine Empfehlung
4	Dosisanpassung	„Bei Patienten, bei denen hämatologische und nicht-hämatologische Toxizitäten auftreten, ist eine Verzögerung oder Reduzierung der Dosis pro Zyklus in Betracht zu ziehen (siehe „Dosisanpassungen“).“ (Seite 1, Abschnitt 4.2)	Ja
		„Der nächste Zyklus muss aufgeschoben werden, wenn die absolute Neutrophilenzahl (ANC) unter $1,0 \times 10^9/l$ und die	Ja

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
		Thrombozytenzahl unter $50 \times 10^9/l$ fallen, ohne dass eine aktive Erkrankung vorliegt. Das Differentialblutbild (Diff-BB) ist zu kontrollieren, bis die ANC mindestens $1,0 \times 10^9/l$ und die Thrombozytenzahl mindestens $50 \times 10^9/l$ betragen.“ (Seite 1, Abschnitt 4.2)	
		<p>„Bei Besserung der hämatologischen Werte (ANC mindestens $1,0 \times 10^9/l$ und Thrombozytenzahl mindestens $50 \times 10^9/l$) innerhalb von 2 Wochen nach dem letzten Behandlungszyklus, ist die Behandlung mit der gleichen Dosis fortzusetzen.</p> <p>Wenn keine Besserung der hämatologischen Werte (ANC mindestens $1,0 \times 10^9/l$ und Thrombozytenzahl mindestens $50 \times 10^9/l$) innerhalb von 2 Wochen nach dem letzten Behandlungszyklus eintritt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Behandlung muss um bis zu weitere 2 Wochen aufgeschoben werden UND • Der Patient muss die Behandlung an den Tagen 1 bis 4 mit einer verringerten Dosis fortsetzen. Bleibt die Myelosuppression nach einer Dosisverringering bestehen, sind weitere Dosisverringeringerungen gemäß der in Tabelle 1 aufgeführten Reihenfolge zu erwägen. • Je nach klinischer Notwendigkeit bleibt die Dosis bei anschließenden Zyklen gleich oder wird erhöht.“ (Seite 1, Abschnitt 4.2) 	Ja
		„Bei Auftreten der folgenden nicht-hämatologischen Nebenwirkungen müssen anschließende Behandlungszyklen aufgeschoben und nach Abklingen mit der	Ja

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
		<p>gleichen oder verringerten Dosis wieder aufgenommen werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kreatinin im Serum bei mindestens 2 mg/dl • Bilirubin im Serum bei mindestens dem 2-Fachen der oberen Normgrenze (ONG) • Alaninaminotransferase (ALT) oder Aspartataminotransferase (AST) bei mindestens dem 2-Fachen der ONG • Aktive oder unkontrollierte Infektion <p>Dosisanpassungen bei allen anderen Nebenwirkungen vom Grad 3 oder höher sind gemäß geltender Therapierichtlinien vorzunehmen.“ (Seite 1, Abschnitt 4.2)</p>	

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Der Stand der Fachinformation der Fixkombination Decitabin / Cedazuridin (Inaqovi[®]) ist 10.2023 [1].

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-11, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-11 bei.

Die Anwendung von Inaqovi[®] setzt gemäß Fachinformation ausschließlich regelhaft zwingend erforderliche Leistungen voraus, die gegenwärtig vom Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) vollständig abgebildet werden [1, 2].

Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.

Für die obenstehenden Angaben wurde die EBM-Version der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) vom 21.12.2023 (Stand: 1. Quartal 2024) verwendet [2].

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientenpopulationen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Nach Einschätzung von Otsuka liegen derzeit keine erforderlichen ärztlichen Leistungen vor, die nicht durch den EBM (Stand: 1. Quartal 2024) abgebildet werden [2].

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V. (2023): Inaqovi 35 mg/100 mg Filmtabletten Fachinformation. Stand: 10/2023 [Zugriff: 27.09.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) (2024): Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) - Stand 1. Quartal 2024. [Zugriff: 06.02.2024]. URL: https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_1._Quartal_2024.pdf.