

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Decitabin/ Cedazuridin (Inaqovi®)

Otsuka Pharma GmbH

Modul 3B

Kombinationstherapie mit Venetoclax zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit neu diagnostizierter akuter myeloischer 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, Prüfungsteilnehmer im
Geltungsbereich des SGB V

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	5
Abkürzungsverzeichnis.....	6
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	11
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	12
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	13
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	14
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	15
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	15
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	17
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	17
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	30
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	38
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	43
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	47
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	48
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	49
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	56
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	56
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	60
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	64
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	68
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	74
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	77
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	79
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	80
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	82
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	82
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen	91
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	92
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	92
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	93
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	94
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	94
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	95
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	99

3.6	Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben	100
3.6.1.	Referenzliste für Abschnitt 3.6	102

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: FAB-Klassifikation der AML	20
Tabelle 3-2: WHO-Klassifikation der AML	21
Tabelle 3-3: ICC-Klassifikation der AML	22
Tabelle 3-4: Sonstige gemeinsame AML-Entitäten von WHO und ICC	24
Tabelle 3-5: Risikogruppen für unfitte Patienten gemäß der Klassifikation des ELN 2022....	25
Tabelle 3-6: Diagnostik bei Verdacht auf AML	26
Tabelle 3-7: Anzahl der arzneimittelbezogenen Arztbesuche pro Jahr aktuell verfügbarer Primärtherapien	32
Tabelle 3-8: Durchschnittliche Anzahl der erwachsenen Patienten mit neu diagnostizierter AML in Deutschland zwischen 2016 und 2021	40
Tabelle 3-9: Anzahl der erwachsenen Patienten mit AML, die keine Standard- Induktionschemotherapie erhalten	42
Tabelle 3-10: Zusammenfassung der Herleitung der Anzahl erwachsener Patienten mit AML, für die eine Standard-Induktionschemotherapie nicht geeignet ist	42
Tabelle 3-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	43
Tabelle 3-12: Anzahl der erwachsenen Patienten mit AML, die keine Standard- Induktionschemotherapie, jedoch eine Venetoclax-basierte Behandlung erhalten können (Zielpopulation).....	45
Tabelle 3-13: Berechnung der Zahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	45
Tabelle 3-14: Prognose der GKV-Patienten in der Zielpopulation bis 2029	47
Tabelle 3-15: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	47
Tabelle 3-16: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapien).....	57
Tabelle 3-17: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	60
Tabelle 3-18: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	64
Tabelle 3-19: Arzneimittelkosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	67
Tabelle 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	68
Tabelle 3-21: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	70
Tabelle 3-22: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	71
Tabelle 3-23 Sonstige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit.....	72

Tabelle 3-24 Sonstige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel.....	72
Tabelle 3-25: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	75
Tabelle 3-26: Empfohlene Dosisverringerungen für Inaqovi® bei Myelosuppression	84
Tabelle 3-27: Empfohlene Dosisverringerungen für Inaqovi® bei Nebenwirkungen	85
Tabelle 3-28: Maßnahmen zur Risikominimierung	93
Tabelle 3-29: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	95
Tabelle 3-30: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dossiers vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet	102

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Störung der Myelopoese bei AML (modifiziert nach [6]).....	18
Abbildung 3-2: Durchschnittliche altersspezifische Inzidenz der AML in Deutschland pro 100.000 Einwohner zwischen 2016 und 2021 (dargestellt nach Altersgruppen und Geschlecht).....	39
Abbildung 3-3: Altersstandardisierte Inzidenz der AML in Deutschland pro 100.000 Einwohner von 2016 bis 2021 (dargestellt nach Geschlecht)	46

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
<i>ABL1</i>	<i>Abelson Murine Leukemia Viral Oncogene Homolog 1</i>
add()	<i>Additional material of unknown origin</i>
<i>AFF1</i>	<i>ALF Transcription Elongation Factor 1</i>
ALT	Alaninaminotransferase
AML	Akute Myeloische Leukämie
AML-MR	AML, Myelodysplasie-assoziiert
AML-pCT	AML <i>post cytotoxic therapy</i> (nach zytotoxischer Therapie)
AMLSG	Akute Myeloische Leukämie <i>Study Group</i>
AML-TP53	AML mit mutiertem <i>TP53</i>
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANC	<i>Absolute neutrophil count</i> (Absolute Neutrophilenzahl)
APL	Akute Promyelozytenleukämie
AST	Aspartataminotransferase
<i>ASXL1</i>	<i>ASXL Transcriptional Regulator 1</i>
AVP	Apothekenverkaufspreis
B	B-lymphozytär
BCL-2	<i>B-cell lymphoma 2</i>
<i>BCOR</i>	<i>BCL6 Corepressor</i>
<i>BCR</i>	<i>Breakpoint Cluster Region</i>
BPDCN	Blastische plasmazytoide dendritische Zellneoplasie
BSC	<i>Best-Supportive-Care</i>
bZIP	<i>Basic Leucine Zipper Domain</i>
<i>CBFB</i>	<i>Core-Binding Factor Subunit Beta</i>
CD	<i>Cluster of Differentiation</i>
CDA	<i>Cytidine deaminase</i> (Cytidin-Desaminase)
<i>CEBPA</i>	<i>CCAAT Enhancer Binding Protein Alpha</i>
CML	Chronische Myeloische Leukämie
CMV	Zytomegalievirus
CR	<i>Complete remission</i> (komplette Remission, Komplettremission)
CrCl	<i>Creatine clearance</i> (Kreatinin-Clearance)

Abkürzung	Bedeutung
CYP450	Cytochrom-P450-Enzyme
<i>DDX41</i>	<i>DEAD-Box Helicase 41</i>
<i>DEK</i>	<i>DEK Proto-Oncogene</i>
del()	Deletion
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V.
Diff-BB	Differentialblutbild
DSF	Durchstechflasche
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
ECOG-PS	<i>Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status</i>
EF	Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiogramm
ELN	<i>European LeukemiaNet</i>
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
EU	Europäische Union
EU-Dossier	Europäisches Dossier sind die im nach Artikel 10 Absatz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282 zur Durchführung einer gemeinsamen klinischen Bewertung vorgelegten Dossier enthaltenen und die nach Artikel 10 Absatz 5 Satz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282, auf Aufforderung nach Artikel 11 Absatz 2 Satz 1 der Verordnung (EU) 2021/2282 oder in Folge einer Information nach Artikel 11 Absatz 2 Satz 3 der Verordnung (EU) 2021/2282 nachgereichten Informationen, Daten, Analysen und sonstigen Nachweise.
<i>EVII</i>	<i>Ecotropic Viral Integration Site 1</i>
<i>EZH2</i>	<i>Enhancer Of Zeste 2 Polycomb Repressive Complex 2 Subunit</i>
FAB	<i>French-American-British</i>
FISH	<i>Fluorescence in-situ hybridization</i>
<i>FLT3</i>	<i>Fms Related Receptor Tyrosine Kinase 3</i>
<i>FLT3-ITD</i>	<i>Fms Related Receptor Tyrosine Kinase 3 - Internal Tandem Duplication</i>
FTA	Filmtablette
<i>GATA2</i>	<i>GATA Binding Protein 2</i>
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
G-CSF	<i>Granulocyte Colony-Stimulating Factor</i>

Abkürzung	Bedeutung
Gemeinsame klinische Bewertung	Gemeinsame klinische Bewertung eines Arzneimittels im Sinne des Artikels 2 Nummer 6 der Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU (ABl. L 458 vom 22.12.2021, S. 1; L 2024/90313, 28.5.2024) nach den Vorgaben der Verordnung (EU) 2021/2282
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GOP	Gebührenordnungspositionen
HCT-CI	<i>Hematopoietic Cell Transplantation - Specific Comorbidity Index</i>
HIV	Humane Immundefizienzvirus
HLA	Humanes Leukozytenantigen-System
HMA	<i>Hypomethylating agent</i> (hypomethylierende Substanz)
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>	Isocitrat-Dehydrogenase-1
<i>IDH2</i>	Isocitrat-Dehydrogenase-2
idic(X)	Isodizentrisches X-Chromosom
ILD	Interstitielle Lungenerkrankung
inv()	Inversion
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
<i>IRF2BP2</i>	<i>Interferon Regulatory Factor 2 Binding Protein 2</i>
ISPOR	<i>International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research</i>
ITD	<i>Internal Tandem Duplication</i>
IU	<i>International Unit</i>
i.v.	Intravenös
KI	Konfidenzintervall
<i>KMT2A</i>	<i>Lysin Methyltransferase 2A</i>
KOF	Körperoberfläche
<i>KRAS</i>	<i>KRAS Proto-Oncogene, GTPase</i>
LDAC	<i>Low-dose cytarabine</i> (niedrigdosierte Cytarabin)

Abkürzung	Bedeutung
MDS	Myelodysplastisches Syndrom
<i>MECOM</i>	<i>MDS1 And EVI1 Complex Locus</i>
<i>MLL</i>	<i>Mixed-Lineage Leukemia</i>
<i>MLLT3</i>	<i>MLLT3 Super Elongation Complex Subunit</i>
MPN	Myeloproliferatives Syndrom
MPO	Myeloperoxidase
MR	<i>Myelodysplasia-related</i> (myelodysplasiebezogen)
<i>MRTFA</i>	<i>Myocardin-Related Transcription Factor A</i>
mut	Mutation
<i>MYH11</i>	<i>Myosin Heavy Chain 11</i>
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
neg	Negativ
NOS	<i>Not otherwise specified</i> (nicht anderweitig spezifiziert)
<i>NPM1</i>	<i>Nucleophosmin 1</i>
<i>NRAS</i>	<i>NRAS Proto-Oncogene, GTPase</i>
NSAID	<i>Nonsteroidal antiinflammatory drugs</i> (nichtsteroidale Antiphlogistika)
<i>NUP214</i>	<i>Nucleoporin 214</i>
<i>NUP98</i>	<i>Nucleoporin 98 And 96 Precursor</i>
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
ONG	Obere Normalgrenze
OPS-Code	Operationen- und Prozedurenschlüssel
OS	<i>Overall survival</i> (Gesamtüberleben)
p	Genlokus im kurzen Chromosomenarm
<i>PML</i>	<i>PML Nuclear Body Scaffold</i>
pos	Positiv
<i>PRDM16</i>	<i>PR/SET Domain 16</i>
PZN	Pharmazentralnummer
q	Genlokus im langen Chromosomenarm
<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>	<i>Ribophorin I</i>
<i>RUNX1</i>	<i>Runt-Related Transcription Factor 1</i>
<i>RUNX1T1</i>	<i>RUNX1 Partner Transcriptional Co-Repressor 1</i>
SAS	<i>Statistical Analysis System</i>
s.c.	Subkutan
<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>
St	Stück
<i>STAG2</i>	<i>Stromal Antigen 2</i>
SZT	Stammzelltransplantation
t()	Translokation
<i>TCL1</i>	<i>TCL1 Family AKT Coactivator A</i>
TKD	Tyrosinkinase-Domäne
TLS	Tumorlysesyndrom
<i>TP53</i>	Tumor Protein P53
<i>U2AF1</i>	<i>U2 Small Nuclear RNA Auxiliary Factor 1</i>
VerfO	Verfahrensordnung
Verordnung (EU) 2021/2282	Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU
WHO	<i>World Health Organization</i>
WHO-HAEM5	5. Auflage der WHO-Klassifikation für Hämatolymphatische (HAEM) Tumore
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten
<i>ZRSR2</i>	<i>Zinc Finger CCCH-Type, RNA Binding Motif And Serine/Arginine Rich 2</i>
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie
?	Nicht näher bestimmbar

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 GKV (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)
- Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) (Abschnitt 3.5)
- Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben (Abschnitt 3.6)

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- beziehungsweise Tabellenverzeichnis aufzuführen.

Im Falle einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 müssen pharmazeutische Unternehmen keine Informationen, Daten, Analysen oder sonstige Nachweise vorlegen, die bereits auf Unionsebene vorgelegt wurden.

Wurde für ein Arzneimittel ein EU-Dossier vorgelegt und wurde die gemeinsame klinische Bewertung des Arzneimittels nicht nach Artikel 10 Absatz 6 Satz 1 der Verordnung (EU) 2021/2282 eingestellt, hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß dem 5. Kapitel § 9 Absatz 2a VerfO im Dossier anzugeben, ob und welche Nachweise aus dem EU-Dossier Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, indem er durch Verweise in den betroffenen Abschnitten des vorliegenden Dossiers auf diese Nachweise Bezug nimmt.

Hinsichtlich Modul 3 betrifft dies die Abschnitte 3.2.1, 3.2.2, 3.2.6, 3.2.7, 3.4.2, 3.4.3, 3.4.4, 3.4.5, 3.4.6 und 3.4.7.

Die Verweise sind dabei bis zur untersten vorhandenen Gliederungsebene zu spezifizieren. Bei Verweisen auf Tabellen oder Abbildungen ist zusätzlich die jeweilige Tabellenbeziehungsweise Abbildungsnummerierung anzugeben.

Sind in Fällen einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 Angaben bisher teilweise oder vollständig nicht im EU-Dossier vorgelegt worden, so sind diese Angaben in den betroffenen Abschnitten des Moduls 3 jeweils zu ergänzen beziehungsweise die jeweilige Datei in Modul 5 vorzulegen.

Sofern für ein Arzneimittel bis zum für die Einreichung des nationalen Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt kein europäisches Dossier vorgelegt oder die gemeinsame klinische Bewertung des Arzneimittels nach Artikel 10 Absatz 6 Satz 1 Verordnung (EU) 2021/2282 eingestellt wurde, sind Verweise auf bereits im EU-Dossier vorgelegte Informationen, Daten, Analysen oder sonstige Nachweise nicht möglich. In diesem Fall hat der pharmazeutische Unternehmer alle erforderlichen Angaben in Modul 3 ohne Verweise auszufüllen und die zugehörigen Dateien in Modul 5 vorzulegen.

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. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation abzustellen, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde. Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

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 Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.

4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der Gemeinsame Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 AM-NutzenV feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,
2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder
3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

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 die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Die Fixkombination der Wirkstoffe Decitabin und Cedazuridin (Handelsname: Inaqovi®) in Kombination mit Venetoclax wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML), für die eine Standard-Induktionschemotherapie nicht in Frage kommt [1].

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

- Decitabin + Venetoclax
oder
- Azacitidin + Venetoclax
oder
- Azacitidin + Ivosidenib (bei Patienten mit *Isocitrat-Dehydrogenase-1 [IDH1]-R132-Mutation*; kurz: *IDH1-Mutation*)

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 29. Januar 2026 ein Beratungsgespräch nach § 8 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) statt (Beratungsanforderung: 2025-B-318) [2]. In dem Beratungsgespräch hat der G-BA für Erwachsene mit neu diagnostizierter AML, für die eine Standard-Induktionstherapie nicht in Frage kommt, folgende zVT festgelegt:

- Decitabin + Venetoclax
oder
- Azacitidin + Venetoclax
oder
- Azacitidin + Ivosidenib (kommt nur für Patienten mit *IDH1-Mutation* infrage)

Zur Herleitung der zVT zieht der G-BA die Leitlinien der Alberta Health Services und des *National Comprehensive Cancer Networks* (NCCN) sowie die schriftliche Äußerung der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO) heran [3, 4]. Anhand dieser Quellen und zusätzlich gesichteter systematischer Reviews und Meta-Analysen [5-7] legt der G-BA für Patienten mit einer neu diagnostizierten AML, für die eine Standard-Induktionstherapie nicht geeignet ist, die Kombinationstherapien aus Venetoclax und Azacitidin, Venetoclax und Decitabin sowie Ivosidenib und Azacitidin (für Patienten mit *IDH1-Mutation*) als zVT fest. Die Evidenzsynopse des G-BA ergibt, dass Kombinationstherapien mit Venetoclax gegenüber zugelassenen Monotherapien aus einer hypomethylierenden Substanz (*hypomethylating agent*, HMA) eindeutig bevorzugt werden. Entsprechend stellen HMA-Monotherapien keine zweckmäßigen Komparatoren für die zu beurteilende Kombinationstherapie Decitabin/ Cedazuridin + Venetoclax dar. Da die Kombinationstherapie aus Venetoclax und niedrig-dosiertem Cytarabin (LDAC) in Deutschland nicht zugelassen ist, wurde diese Therapieoption bei der Bestimmung der zVT nicht berücksichtigt [8]. Dies gilt auch für Wirkstoffe, die für Patienten mit AML zugelassen sind, für die eine Standard-Induktionstherapie jedoch infrage kommt. Der LDAC-

Monotherapie und der Kombinationstherapie aus LDAC und Glasdegib weist der G-BA, basierend auf der herangezogenen Evidenz, nur einen geringen Stellenwert zu und stuft diese nicht als zweckmäßig ein. Ebenso geht 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.

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. 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 3.1.1 und 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]. Erläuterungen zur Bestimmung der zVT entstammen der finalen Niederschrift des G-BA-Beratungsgesprächs (Beratungsanforderung: 2025-B-318), sowie den diesem Dokument zugrundeliegenden Quellen [2].

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.1 bis 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel 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: Juni 2026 [Zugriff: 03.07.2026]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2026): Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2025-B-381 - Decitabin/ Cedazuridin + Venetoclax zur Behandlung der neu diagnostizierten Akuten Myeloischen Leukämie [VERTRAULICH].
3. Cancer Care Alberta (2019): Acute Myeloid Leukemia: Clinical Practice Guideline LYHE-006 – Version 7 [Zugriff: 05.01.2026]. URL: <https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-lyhe006-aml.pdf>.

4. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (2025): NCCN Guidelines, Version 3.2026, Acute Myeloid Leukemia. [Zugriff: 06.01.2026]. URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/aml.pdf.
5. Heuser M, Fernandez C, Hauch O, Klibanov OM, Chaudhary T, Rives V (2023): Therapies for acute myeloid leukemia in patients ineligible for standard induction chemotherapy: a systematic review. *Future Oncol*; 19(11):789–810.
6. Li X, Suh HS, Lachaine J, Schuh AC, Pratz K, Betts KA, et al. (2023): Comparative Efficacy of Venetoclax-Based Combination Therapies and Other Therapies in Treatment-Naive Patients With Acute Myeloid Leukemia Ineligible for Intensive Chemotherapy: A Network Meta-Analysis. *Value Health*; 26(12):1689–96.
7. Zhu J, Fan J, Xie T, Zhao H, Lu R, Zhang Y, et al. (2024): Venetoclax combined chemotherapy versus chemotherapy alone for acute myeloid leukemia: a systematic review and meta-analysis. *Front Oncol*; 14:1361988.
8. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO) (2025): Onkopedia Leitlinien: Akute Myeloische Leukämie (AML), Stand: September 2025. [Zugriff: 16.06.2026]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/akute-myeloische-leukaemie-aml/@@guideline/html/index.html>.

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.

Sofern Informationen zur Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Überblick

Die Akute Myeloische Leukämie (AML; ICD-10: C92.0/3/5–8, C.93.0, C94.0/2) ist eine seltene, genetisch heterogene und rasch fortschreitende aggressive Erkrankung des blutbildenden Systems (Blutkrebs) [1, 2]. Sie ist durch eine schlechte Prognose gekennzeichnet und führt unbehandelt innerhalb kurzer Zeit zum Tod. Während junge Patienten inzwischen von therapeutischen Fortschritten profitieren, ist die Prognose der über 70- bis 75-jährigen Patienten weiterhin fast unverändert schlecht [1]. In Deutschland beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate 22,9 % bei Männern und 24,9 % bei Frauen [2]. Die Ursache für das Auftreten einer AML liegt in zytogenetischen Aberrationen (Mutationen), wobei die Erkrankung auch innerhalb eines Patienten aus unterschiedlichen genetischen Subklonen bestehen kann. Die zytogenetischen Veränderungen betreffen zahlreiche Gene und können entsprechend der jeweils betroffenen zellulären Prozesse in neun Klassen eingeteilt werden [1]. Häufig kommt es z. B. zu Mutationen in Genen der Desoxyribonukleinsäure-Methylierung (DNA-Methylierung) [1, 3]. Ein Großteil der AML-Fälle tritt *de novo* in vormals gesunden Personen auf, wobei ein fortgeschrittenes Lebensalter den größten Risikofaktor für die Neuentstehung einer AML darstellt [1, 4]. Männer und insbesondere Personen > 60 Jahre haben ein deutlich erhöhtes Erkrankungsrisiko [5].

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. Bei der Einteilung nach dem Ort der Blutbildung werden die Myelopoese und die Lymphopoese unterschieden [6, 7]. Die Myelopoese findet ausschließlich im Knochenmark statt und führt über mehrere Differenzierungsschritte zur Bildung von Erythrozyten (Erythrozytopoese), Granulozyten (Granulozytopoese), Monozyten (Monozytopoese) und Thrombozyten (Thrombozytopoese) [8]. Die

myeloischen Vorläuferzellen der Granulozyten werden als Myeloblasten bezeichnet [6]. Die Lymphopoese (Bildung von Lymphozyten) findet ebenfalls im Knochenmark statt, die weitere Differenzierung erfolgt je nach Zelltyp entweder im Thymus (bei T-Zellen) oder im Knochenmark (bei B-Zellen) [9, 10]. Die Einteilung nach der Art der Zelllinie fasst die Granulozytopenie, die Monozytopenie und die Lymphopoese unter dem Begriff der Leukozytopenie zusammen [7].

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 pathologischer Myeloblasten im Knochenmark und dem peripheren Blut kommt (Abbildung 3-1) [1, 4, 6]. Diese Myeloblasten stammen häufig aus dem hochproliferativen Progenitorpool ($CD34^+/CD38^+$) oder seltener aus dem Stammzellpool ($CD34^+/CD38^-$) [1, 3]. 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. 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 und wird auch zur Klassifikation herangezogen (siehe Klassifikation und Prognose) [1].

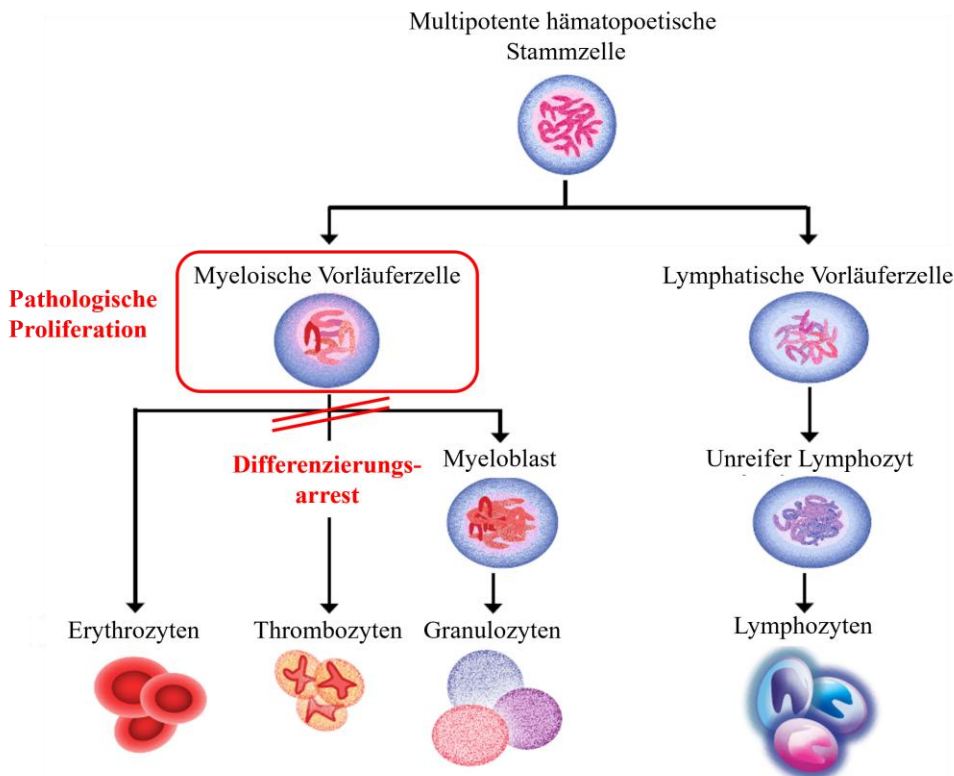


Abbildung 3-1: Störung der Myelopoese bei AML (modifiziert nach [6])

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 [11]. Die altersstandardisierte Inzidenz der AML liegt in Deutschland bei 3,99 Erkrankungen je 100.000 Einwohnern bei Frauen und bei 5,68 Erkrankungen je 100.000 Einwohnern bei Männern [2]. In der Alterskohorte ≥ 70 Jahre beträgt die altersspezifische Inzidenz sogar über 100 Fälle je 100.000 Einwohnern [1].

Neben dem Alter und dem Geschlecht gelten die Exposition gegenüber Gefahrstoffen, wie Benzolen, Tabak, Mineralölprodukten, Farben, Äthylenoxyden, Herbiziden oder Pestiziden als weitere Risikofaktoren [1, 11]. 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 [12]. Des Weiteren geht die Exposition gegenüber radioaktiver Strahlung ebenfalls mit einem erhöhten Risiko für AML einher [1, 11]. 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 [11, 13]. Doch auch die Exposition gegenüber radioaktiver Strahlung im Rahmen einer Radiotherapie kann die Entstehung einer AML begünstigen [1].

AML mit Keimbahnprädisposition oder nach zytotoxischer Therapie

Tritt die AML aufgrund einer Keimbahnprädisposition – z. B. bei Personen mit Fanconi-Anämie, Down-Syndrom und RASopathie – oder nach einer zytotoxischen Therapie auf, so spricht man von einer sekundären myeloischen Neoplasie. Da die Überlebensrate bei Krebserkrankungen steigt und somit auch die Inzidenz von Folgekomplikationen, gewinnt insbesondere die AML nach zytotoxischer Therapie (*AML post cytotoxic therapy*, AML-pCT) zunehmend an Bedeutung [14]. Patienten, die in der Vergangenheit mit Radiotherapie oder mit Zytostatika, wie Alkylanzien oder Topoisomerase-II-Hemmern (Anthrazykline, Anthrachinone, Etoposid, Epothilone) behandelt wurden, tragen ein höheres Risiko für die Entstehung einer AML-pCT [1, 4]. Je nach eingesetzten Therapeutika, kann es in den Jahren nach der Behandlung zum Auftreten einer sekundären myeloischen Neoplasie kommen. Nach der Behandlung mit Alkylanzien 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-pCT kommen kann [1].

Die AML-pCT weist im Vergleich zur *de novo* aufgetretenen AML eine schlechtere Prognose auf [15, 16]. Zudem ist die Wahrscheinlichkeit einer Komplettremission (*complete remission*, CR) bei diesen Patienten unabhängig von anderen prognostischen Faktoren deutlich geringer. Ebenso ist das durchschnittliche Gesamtüberleben von Patienten mit AML-pCT kürzer als bei Patienten mit 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 AML-pCT das Alter keinen Einfluss auf die Überlebensdauer und die Prognose ist für alle Patienten gleichermaßen schlecht [15].

Klassifikation auf Basis der zellulären und genetischen Eigenschaften

Die AML wird auf Basis von zellulären und molekularbiologischen Eigenschaften kategorisiert. Dabei kommen primär die aktuelle Klassifikation der *World Health Organization* (WHO) und die *International Consensus Classification* (ICC) zum Einsatz [14, 17]. Aufgrund bedeutender Forschungsfortschritte und Erkenntnisse bezüglich der molekularen Grundlagen der AML, wurde die WHO-Klassifikation in ihrer aktuellen 5. Auflage (WHO-HAEM5) grundlegend überarbeitet und, wie auch die ICC, im Jahr 2022 veröffentlicht. Während morphologische Aspekte bei der Definition von AML weiterhin von Relevanz sind, hat die zusätzliche genomische Charakterisierung an Bedeutung gewonnen und ermöglicht präzisere Diagnosestellungen, umfassendere Risikobewertungen und fundiertere Therapieentscheidungen [18].

Die ältere (ursprüngliche) French-American-British (FAB)-Klassifikation unterteilt die AML anhand zytomorphologischer und zyto-chemischer Merkmale leukämischer Blasten in acht Untergruppen (M0–M7). Die Subtypen M1–M6 wurden bereits 1976 definiert, später kamen die Subtypen M7 (1985) und M0 (1991) hinzu (Tabelle 3-1) [19-21]. Aufgrund der prognostischen Bedeutung genetischer Veränderungen spielt die FAB-Klassifikation im Vergleich zur WHO-HAEM5 und ICC heutzutage nur noch eine untergeordnete Rolle [7].

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
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 [19-22].	

Im Klassifikationsschema WHO-HAEM5 basieren die Definition und Diagnose von AML-Krankheitstypen auf mehreren klinisch-pathologischen Parametern. Gegenüber der Vorläuferversion aus dem Jahr 2016 erfolgte einer Verfeinerung der Diagnosekriterien. In diesem Zusammenhang kam es auch zur Abschaffung der $\geq 20\%$ Blasten Anforderung für AML-Typen mit definierten genetischen Anomalien (mit Ausnahme von AML mit *BCR::ABL1*-Fusion und AML mit *CEBPA*-Mutation). Betont werden nun zudem therapeutisch und/oder prognostisch verwertbare Biomarker [14]. Eine wesentliche Änderung in der WHO-HAEM5 im Vergleich zur Vorläuferversion ist die Trennung einer AML mit charakteristischen genetischen Anomalien von einer AML, die durch Differenzierung definiert ist (Tabelle 3-2) [14, 18]. Es ist zu erwarten, dass kontinuierliche Forschungsfortschritte weitere genetische Grundlagen für die Klassifizierung von AML-Subgruppen liefern werden. Die Anzahl der durch Differenzierung definierten AML-Fälle wird dementsprechend abnehmen. Im Klassifikationsschema WHO-HAEM5 werden die AML-pCT und die AML mit Keimbahnprädisposition als eigenständige Kategorie sekundärer myeloischer Neoplasien betrachtet [18].

Tabelle 3-2: WHO-Klassifikation der AML

WHO-Klassifikation der AML	
Subgruppe	Spezifikation
AML mit charakteristischen genetischen Anomalien	Akute Promyelozyten-Leukämie mit <i>PML::RARA</i> -Fusion
	Akute Myeloische Leukämie mit <i>RUNX1::RUNX1T1</i> -Fusion
	Akute Myeloische Leukämie mit <i>CBFB::MYH11</i> -Fusion
	Akute Myeloische Leukämie mit <i>DEK::NUP214</i> -Fusion
	Akute Myeloische Leukämie mit <i>RBM15::MRTFA</i> -Fusion
	Akute Myeloische Leukämie mit <i>BCR::ABL1</i> -Fusion ^a
	Akute Myeloische Leukämie mit Veränderung des <i>KMT2A</i> -Gens
	Akute Myeloische Leukämie mit Veränderung des <i>MECOM</i> -Gens
	Akute Myeloische Leukämie mit Veränderung des <i>NUP98</i> -Gens
	Akute Myeloische Leukämie mit <i>NPM1</i> -Mutation
	Akute Myeloische Leukämie mit <i>CEBPA</i> -Mutation ^a
	Akute Myeloische Leukämie, Myelodysplasie-assoziiert (AML-MR) ^b
	Akute Myeloische Leukämie mit anderen definierten genetischen Veränderungen (enthält AML mit seltenen Genfusionen)
AML definiert durch Differenzierung	Akute Myeloische Leukämie mit minimaler Differenzierung
	Akute Myeloische Leukämie ohne Ausreifung
	Akute Myeloische Leukämie mit Ausreifung
	Akute Basophilenleukämie
	Akute myelomonozytäre Leukämie
	Akute monozytische Leukämie
	Akute Erythroleukämie

WHO-Klassifikation der AML	
	Akute megakaryozytäre Leukämie
<p>a: Für die Diagnose sind ≥ 20 % Blasten erforderlich.</p> <p>b: Änderungen gegenüber der zuvor als AML mit Myelodysplasie-bezogenen Veränderungen bezeichneten Entität. Dieser Typ ist definiert als ein Neoplasma mit ≥ 20 % Blasten, die einen myeloischen Immunphänotyp exprimieren und spezifische zytogenetische und molekulare Anomalien aufweisen, die mit dem Myelodysplastischen Syndrom (MDS) assoziiert sind und <i>de novo</i> oder nach einer bekannten Vorgeschichte von MDS oder Myelodysplastischem/Myeloproliferativem Syndrom (MDS/MPN) auftreten.</p> <p><i>ABL1</i>: Abelson Murine Leukemia Viral Oncogene Homolog 1; AML: Akute Myeloische Leukämie; AML-MR: Akute Myeloische Leukämie, myelodysplasiebezogen; <i>BCR</i>: Breakpoint Cluster Region; <i>CBFB</i>: Core-Binding Factor Subunit Beta; <i>CEBPA</i>: CCAAT Enhancer Binding Protein Alpha; <i>DEK</i>: DEK Proto-Oncogene; <i>KMT2A</i>: Lysin Methyltransferase 2A; MDS: Myelodysplastisches Syndrom; <i>MECOM</i>: MDS1 And EVI1 Complex Locus; MPN: Myeloproliferatives Syndrom; <i>MRTFA</i>: Myocardin-Related Transcription Factor A; <i>MYH11</i>: Myosin Heavy Chain 11; <i>NPM1</i>: Nucleophosmin 1; <i>NUP214</i>: Nucleoporin 214; <i>NUP98</i>: Nucleoporin 98 AND 96 Precursor; <i>PML</i>: Promyelozytenleukämie; <i>RARA</i>: Retinoic Acid Receptor Alpha; <i>RBM15</i>: RNA Binding Motif Protein 15; <i>RUNX1</i>: Runt-Related Transcription Factor 1; <i>RUNX1T1</i>: RUNX1 Partner Transcriptional Co-Repressor 1; WHO: World Health Organization</p> <p>Übernommen nach [1, 14].</p>	

Parallel zur WHO-Klassifikation existiert mit der ICC ein weiteres System zur Klassifikation der AML, welches sich in einigen wenigen Punkten von der WHO-HAEM5 unterscheidet [17, 18]. Die ICC betrachtet eine AML mit mutiertem *TP53* (AML-*TP53*) als neue eigenständige Kategorie und unterteilt die Myelodysplasie-assoziierte AML (AML-MR) in die Unterkategorien der AML mit myelodysplasiebezogenen (MR) Genmutationen (einschließlich *RUNX1*) und der AML mit MR zytogenetischen Anomalien. Ein vorbestehendes Myelodysplastisches Syndrom (MDS) oder Myelodysplastisches Syndrom/Myeloproliferatives Syndrom (MDS/MPN) gilt zudem als qualifizierender Faktor für die AML-Diagnose und nicht als Nachweis für die Diagnose einer AML-MR, wie in der WHO-HAEM5. Weitere Unterschiede der Klassifikationsschemata betreffen die AML mit *CEBPA*-Mutationen sowie die AML mit rezidivierenden genetischen Anomalien (Tabelle 3-3) [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 (z. B. APL mit t(1;17)(q42.3;q21.2)/ <i>IRF2BP2::RARA</i>)
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 (z. B. AML mit t(4;11)(q21.3;q23.3)/ <i>AFF1::KMT2A</i>)
AML mit t(6;9)(p22.3;q34.1)/ <i>DEK::NUP214</i>

ICC-Klassifikation der AML
AML mit inv(3)(q21.3q26.2) oder t(3;3)(q21.3;q26.2)/ <i>GATA2</i> , <i>MECOM</i> (<i>EVII</i>)
AML mit anderen <i>MECOM</i> -Veränderungen (z. B. AML mit t(2;3)(p11~23;q26.2)/ <i>MECOM</i> ::?)
AML mit anderen selten wiederkehrenden Translokationen (z. B. AML mit t(1;3)(p36.3;q21.3)/ <i>PRDM16</i> :: <i>RPN1</i>)
AML mit t(9;22)(q34.1;q11.2)/ <i>BCR</i> :: <i>ABL1</i> ^a
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: z. B. del(5q)/t(5q)/add(5q)
AML, nicht anderweitig spezifiziert
<p>a: Die Kategorie MDS/AML wird nicht für die AML mit <i>BCR</i>::<i>ABL1</i> verwendet, aufgrund der Überlappung mit dem Progress von CML, <i>BCR</i>::<i>ABL1</i>-positiv. Für die Diagnose einer AML ist außerdem ein Blastenanteil von ≥ 20 % im Knochenmark oder peripheren Blut notwendig.</p> <p><i>ABL1</i>: Abelson Murine Leukemia Viral Oncogene Homolog 1; add(): additional material of unknown origin; <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>CBFB</i>: Core-Binding Factor Subunit Beta; <i>CEBPA</i>: <i>CCAAT</i> Enhancer Binding Protein Alpha; CML: Chronische Myeloische Leukämie; <i>DEK</i>: <i>DEK</i> Proto-Oncogene; del(): Deletion; <i>EVII</i>: Ectopic Integration Site 1; <i>EZH2</i>: Enhancer Of Zeste 2 Polycomb Repressive Complex 2 Subunit; <i>GATA2</i>: GATA Binding Protein 2; ICC: International Consensus Classification; inv(): Inversion; <i>IRF2BP2</i>: Interferon Regulatory Factor 2 Binding Protein 2; <i>KMT2A</i>: Lysin Methyltransferase 2A; MDS: Myelodysplastisches Syndrom; <i>MECOM</i>: <i>MDS1</i> And <i>EVII</i> Complex Locus; <i>MLLT3</i>: <i>MLLT3</i> Super Elongation Complex Subunit; <i>MYH11</i>: Myosin Heavy Chain 11; <i>NPM1</i>: Nucleophosmin 1; <i>NUP214</i>: Nucleoporin 214; p: Genlokus im kurzen Chromosomenarm; <i>PML</i>: <i>PML</i> Nuclear Body Scaffold; <i>PRDM16</i>: <i>PR/SET</i> Domain 16; q: Genlokus im langen Chromosomenarm; <i>RPN1</i>: Ribophorin 1; <i>RARA</i>: Retinoic Acid Receptor Alpha; <i>RUNX1</i>: Runt-Related Transcription Factor 1; <i>RUNX1T1</i>: <i>RUNX1</i> Partner Transcriptional Co-Repressor 1; <i>SF3B1</i>: Splicing Factor 3b Subunit 1; <i>SRSF2</i>: Serine And Arginine Rich Splicing Factor 2; <i>STAG2</i>: Stromal Antigen 2; t(): Translokation; <i>TP53</i>: Tumor Protein P53; <i>U2AF1</i>: U2 Small Nuclear RNA Auxiliary Factor 1; <i>ZRSR2</i>: Zinc Finger CCCH-Type, RNA Binding Motif And Serine/Arginine Rich 2; ?: Nicht näher bestimmbar</p> <p>Übernommen nach [1, 3]</p>

In der WHO-HAEM5 und der ICC gleichermaßen als sonstige AML-Entitäten klassifizierte Subgruppen sind in Tabelle 3-4 gelistet.

Tabelle 3-4: Sonstige gemeinsame AML-Entitäten von WHO und ICC

Subgruppe	Spezifikation
Myeloides Sarkom	
Blastische plasmazytoide dendritische Neoplasie	
Myeloische Proliferationen bei Down-Syndrom	Myeloische Leukämie bei Down-Syndrom
	Transiente abnormale Myelopoese (<i>transient myeloproliferative disorder</i>)
Akute Leukämien unklarer Linienzugehörigkeit	Akute undifferenzierte Leukämie
	Akute Leukämie mit gemischtem Phänotyp und t(9;22)(q34;q11.2); <i>BCR::ABL1</i>
	Akute Leukämie mit gemischtem Phänotyp und t(v;11q23); <i>MLL</i> rearrangiert/ <i>KMT2A</i>
	Akute Leukämie mit gemischtem Phänotyp, B/myeloid, NOS
	Akute Leukämie mit gemischtem Phänotyp, T/myeloid, NOS
<i>ABL1</i> : Abelson Murine Leukemia Viral Oncogene Homolog 1; B: B-lymphozytär; <i>BCR</i> : Breakpoint Cluster Region; <i>KMT2A</i> : Lysin Methyltransferase 2A; <i>MLL</i> : Mixed-Lineage Leukemia; NOS: Not otherwise specified (nicht anderweitig spezifiziert); t(): Translokation; T: T-lymphozytär; v: Variabel Übernommen nach [1]	

Prognose

Die Prognose bei Vorliegen einer AML ist von verschiedenen patienten- und krankheits-spezifischen Faktoren abhängig [1, 4, 23]. Die wichtigsten patientenspezifischen Faktoren sind das Alter, der Allgemeinzustand sowie vorliegende Vorerkrankungen und Komorbiditäten [1, 4, 23, 24]. Ältere Patienten haben bei Erstdiagnose eine schlechtere Prognose als jüngere Patienten, da die Chance für das Erreichen einer CR mit steigendem Alter sinkt [1, 4]. 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 [4, 23-25]. Des Weiteren ist das Risiko für die therapieassoziierte Sterblichkeit bei älteren Patienten erhöht, so dass eine Standard-Induktionstherapie häufig nicht für diese Patienten geeignet ist [1, 4, 23]. Unabhängig vom Alter und anderen patientenspezifischen Faktoren hat die AML-pCT eine deutlich schlechtere Prognose als die *de novo* AML [4, 15, 16].

Als krankheitsspezifische prognostische Faktoren werden molekulargenetische und zytogenetische Veränderungen bezeichnet, anhand derer die AML in die Risikogruppen „günstig“, „intermediär“ und „ungünstig“ eingeteilt werden können [3]. Für unfitte Patienten mit nicht-intensiven Therapieoptionen, wie HMA + Venetoclax, gelten die in Tabelle 3-5 dargestellten Risikogruppen gemäß der Klassifikation des *European LeukemiaNet* (ELN) [1, 26].

Tabelle 3-5: Risikogruppen für unfitte Patienten gemäß der Klassifikation des ELN 2022

Risikogruppen gemäß der Klassifikation des ELN ^a	
Risikogruppe	Abberation
Günstig	Mutiertes <i>NPM1</i> (<i>FLT3-ITD</i> ^{neg} , <i>NRAS</i> ^{wt} , <i>KRAS</i> ^{wt} , <i>TP53</i> ^{wt}) Mutiertes <i>IDH2</i> (<i>FLT3-ITD</i> ^{neg} , <i>NRAS</i> ^{wt} , <i>KRAS</i> ^{wt} , <i>TP53</i> ^{wt}) Mutiertes <i>IDH1</i> ^b (<i>TP53</i> ^{wt}) Mutiertes <i>DDX41</i> ^c Andere zytogenetische und/oder molekulare Aberrationen ^d (<i>FLT3-ITD</i> ^{neg} , <i>NRAS</i> ^{wt} , <i>KRAS</i> ^{wt} , <i>TP53</i> ^{wt})
Intermediär	Andere zytogenetische und molekulare Aberrationen ^d (<i>FLT3-ITD</i> ^{pos} und/oder <i>NRAS</i> ^{mut} und/oder <i>KRAS</i> ^{mut} , <i>TP53</i> ^{wt})
Ungünstig	Mutiertes <i>TP53</i>
<p>a: Diese Klassifikation gilt nicht für Patienten, die zuvor mit einer HMA behandelt wurden.</p> <p>b: Die Einstufung als günstiges Risiko gilt speziell für Patienten, die mit Azacitidin + Ivosidenib behandelt wurden – unabhängig vom Vorliegen aktivierender Signalweg-Mutationen.</p> <p>c: Das Vorliegen einer <i>DDX41</i>-Mutation in nahezu heterozygoter Häufigkeit sollte eine germinale Keimbahnmutation in Betracht ziehen lassen.</p> <p>d: Für viele zytogenetische und molekulare Aberrationen, ob einzeln oder in Kombination, liegen derzeit keine ausreichenden Daten vor; sie werden vorläufig als günstig oder intermediär eingestuft – abhängig vom Fehlen bzw. Vorliegen aktivierender Signalweg-Mutationen.</p> <p><i>DDX41</i>: DEAD-Box Helicase 41; ELN: European LeukemiaNet; <i>FLT3-ITD</i>: Fms Related Receptor Tyrosine Kinase 3 - Internal Tandem Duplication; HMA: Hypomethylating agent (hypomethylierende Substanz); <i>IDH1</i>: Isocitrat-Dehydrogenase-1; <i>IDH2</i>: Isocitrat-Dehydrogenase-2; <i>KRAS</i>: <i>KRAS Proto-Oncogene</i>, <i>GTPase</i>; mut: Mutation; neg: Negativ; <i>NPM1</i>: <i>Nucleophosmin 1</i>; <i>NRAS</i>: <i>NRAS Proto-Oncogene</i>, <i>GTPase</i>; pos: Positiv; <i>TP53</i>: Tumor Protein P53; wt: Wildtyp</p> <p>Übernommen nach [1, 26]</p>	

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 [1]. Ausgelöst von der Vergrößerung von Leber und/oder Milz durch die Infiltration von Leukoblasten in das Organgewebe, können Abdominalschmerzen und Appetitlosigkeit auftreten. 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 [7]. Bei ca. 60 % der Patienten mit AML liegt eine Leukozytose (starke Erhöhung der Zahl an Leukozyten im Blut) vor, die sich in schweren Fällen zu einer Leukostase (> 100.000/ µl) mit Hypoxie, pulmonalen Verschattungen, retinalen Einblutungen und neurologischen Symptomen entwickeln kann [1].

Diagnose

Die AML ist eine plötzlich auftretende und schnell fortschreitende Erkrankung, bei der ein schneller Beginn der Behandlung für den weiteren Verlauf entscheidend ist. Aufgrund der

zunächst unspezifischen Symptome verzögert sich die Diagnosestellung allerdings häufig [7]. Für eine gesicherte AML-Diagnose sind neben der körperlichen Untersuchung und einer detaillierten Anamnese, ein Differenzialblutbild und eine Knochenmarksbiopsie notwendig. Die Blut- und Knochenmarkspuren 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 [1, 3].

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 Immundefizienzvirus (HIV) -Serologie sowie eine Gerinnungs- und Urinanalyse. Gegebenenfalls sollte ein Schwangerschaftstest durchgeführt und/oder fertilitätserhaltende Maßnahmen in Betracht gezogen werden. Außerdem wird die Durchführung eines Elektrokardiogramms (EKG), eines Herz-Echos, eines Röntgen-Thorax und eines Lungenfunktionstests empfohlen. 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 Zytomegalievirus (CMV)-Status durchgeführt werden [1, 3].

Die empfohlenen Untersuchungen und Analysen zur Diagnosesicherung einer AML sind in Tabelle 3-6 aufgeführt.

Tabelle 3-6: Diagnostik bei Verdacht auf AML

Diagnostik bei Verdacht auf AML	
Diagnosesicherung	Anamnese und körperlicher Untersuchungsbefund
	Blutbild und Differenzialblutbild
	Knochenmarkzytologie und -zytochemie
	Knochenmarkbiopsie (zwingend notwendig bei Punctio sicca)
	Immunphänotypisierung (u. a. CD33 auf Blasten, CD4, CD56, CD123 und TCL1 zur Differenzierung einer BPDCN; MPO zu Linienzugehörigkeit)
	Zytogenetik: Klassische Chromosomenanalyse, insbesondere Screening auf del(5q)/t(5q)/add(5q), -7/del(7q), +8, del(11q), del(12p)/t(12p)/add(12p), -13/del(13q), i(17q), -17/add(17p) oder del(17p), del(20q), und/oder idic(X)(q13)
	Molekulargenetik (mindestens folgende Mutationen): <i>ASXL1</i> , <i>BCOR</i> , <i>CEBPA</i> , <i>EZH2</i> , <i>FLT3</i> (interne Tandemduplikationen (ITD), Mutant-Wildtyp-Quotient), <i>FLT3 TKD</i> (Kodon D835 und I836), <i>IDH1</i> , <i>IDH2</i> , <i>NPM1</i> , <i>RUNX1</i> , <i>SF3B1</i> , <i>SRSF2</i> , <i>STAG2</i> , <i>TP53</i> , <i>U2AF1</i> , <i>ZRSR2</i>
	Molekulargenetik (Translokationen): <i>PML::RARA</i> , <i>CBFB::MYH11</i> , <i>RUNX1::RUNX1T1</i> , <i>BCR::ABL1</i> , <i>KMT2A::(MLL-)</i> Umlagerungen, <i>DEK-NUP214</i> , <i>MECOM</i> Umlagerungen, <i>RBM15-MRTFA</i> , <i>NUP98</i> Umlagerung

Diagnostik bei Verdacht auf AML	
Ergänzende Untersuchungen/Maßnahmen	Allgemeinzustand (ECOG-PS/WHO Score)
	Evaluierung der Komorbiditäten (z. B. HCT-CI Score)
	Klinische Chemie, Gerinnung, Urinanalyse
	Schwangerschaftstest
	Genpanel Sequenzierung entsprechend ELN-2022-Empfehlungen (bei klinischen Konsequenzen)
	Klinische Chemie, Gerinnungstests, Urinanalyse
	HLA-Typisierung (ggf. auch der Geschwister, Eltern, Kinder) + CMV-Status (bei für die allogene Stammzelltransplantation geeigneten Patienten)
	Hepatitis- und HIV-Serologie
	Röntgen-Thorax
	EKG
	Herz-Echo, Lungenfunktion
	Symptombezogene Zusatzdiagnostik: Computertomographie Thorax, Abdomen-Sonografie
<p><i>ABL1: Abelson Murine Leukemia Viral Oncogene Homolog 1; add(): additional material of unknown origin; AML: Akute Myeloische Leukämie; ASXL1: ASXL Transcriptional Regulator 1; BCOR: BCL6 Corepressor; BCR: Breakpoint Cluster Region; BPDCN: Blastische plasmazytoide dendritische Zellneoplasie; CBFB: Core-Binding Factor Subunit Beta; CD: Cluster of Differentiation; CEBPA: CCAAT Enhancer Binding Protein Alpha; CMV: Zytomegalievirus; DEK: DEK Proto-Oncogene; del(): Deletion; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EKG: Elektrokardiogramm; ELN: European LeukemiaNet; EZH2: Enhancer Of Zeste 2 Polycomb Repressive Complex 2 Subunit; FLT3: Fms Related Receptor Tyrosine Kinase 3; HCT-CI: Hematopoietic Cell Transplantation-Specific Comorbidity Index; HIV: Humane Immundefizienz-virus; HLA: Humanes Leukozytenantigen-System; i(): Isochromosom; IDH1: Isocitrat-Dehydrogenase-1; IDH2: Isocitrat-Dehydrogenase-2; idic(X): isodizentrisches X-Chromosom; ITD: Internal Tandem Duplication; KMT2A: Lysin Methyltransferase 2A; MECOM: MDS1 And EVI1 Complex Locus; MLL: Mixed-Lineage Leukemia; MPO: Myeloperoxidase; MRTFA: Myocardin-Related Transcription Factor A; MYH11: Myosin Heavy Chain 11; NPM1: Nucleophosmin 1; NUP214: Nucleoporin 214; NUP98: Nucleoporin 98 And 96 Precursor; 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; SF3B1: Splicing Factor 3b Subunit 1; SRSF2: Serine And Arginine Rich Splicing Factor 2; STAG2: Stromal Antigen 2; t():Translokation; TCL1: TCL1 Family AKT Coactivator A; TKD: Tyrosinkinase Domäne; TP53: Tumor Protein P53; U2AF1: U2 Small Nuclear RNA Auxiliary Factor 1; WHO: World Health Organization; ZRSR2: Zinc Finger CCCH-Type, RNA Binding Motif And Serine/Arginine Rich 2</i></p> <p>Übernommen nach [1, 3]</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 [1]. Hierbei gilt es insbesondere festzustellen, ob eine Standard-Induktionstherapie für den Patienten geeignet ist. Bei Eignung ist das Erreichen der CR und schlussendlich die Heilung das Therapie-

ziel. Ist die Standard-Induktionstherapie nicht für den Patienten geeignet, wird eine Verlängerung der Überlebensdauer unter Erhaltung einer möglichst hohen Lebensqualität durch die Behandlung angestrebt [1, 3].

Patienten, für die eine Standard-Induktionstherapie geeignet ist

Patienten, die für eine intensive, kurativ intendierte Standard-Induktionstherapie geeignet sind („fitte“ Patienten), haben in der Regel ein biologisches Alter bis etwa 75 Jahre und weisen keine relevanten Komorbiditäten auf. Die Einschätzung der Therapiefähigkeit erfolgt unter Berücksichtigung des ECOG-Status und begleitender Erkrankungen.

Für die Standard-Induktionstherapie stellen Cytarabin und Anthrazykline/Anthracendione die wichtigsten Komponenten dar. Sie 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 AML-Subgruppe zugeordnet werden oder bei denen eine Indikation für einen unmittelbaren Therapiebeginn vorliegt wird das sogenannte 7+3-Schema eingesetzt. Hierbei erhalten Patienten an drei aufeinander folgenden Tagen ein Anthrazyklin/Anthracendion gefolgt von einer siebentägigen Gabe von Cytarabin [1, 3]. Für bestimmte Genmutationen und AML-Subgruppen stehen abweichende Induktionsschemata zur Verfügung [1, 3].

Das primäre Ziel der Standard-Induktionstherapie ist das Erreichen einer CR. Diese ist definiert, durch einen Blastenanteil im Knochenmark von $< 5\%$, die Abwesenheit von Auerstäbchen und extramedullären Manifestationen, sowie einer Erholung der Blutwerte und der Abwesenheit von Blasten im peripheren Blut [1]. Nach Erreichen einer CR ist eine Postremissionstherapie erforderlich, um das hohe Rezidivrisiko zu reduzieren. Diese beinhaltet entweder eine medikamentöse Konsolidierungstherapie oder eine allogene Stammzelltransplantation. Im Anschluss an die Konsolidierung kann eine Erhaltungstherapie mit, je nach Patientengruppe, unterschiedlichen Wirkstoffen erfolgen [1].

Patienten, für die eine Standard-Induktionstherapie nicht geeignet ist

Die Standard-Induktionstherapie stellt nicht für alle Patienten mit AML eine geeignete Therapieoption dar, da bei ihr aufgrund der hohen Toxizität ein höheres Risiko für therapieassoziierte Sterblichkeit besteht. So zeigte sich, dass die 2-Monats-Letalitätsrate bei Patienten ≥ 75 Jahre unter Standard-Induktionstherapie 33 % beträgt und diese mit dem Alter weiter zunimmt [27]. Um die Eignung einer Standard-Induktionstherapie festzustellen, erfolgt eine patientenindividuelle Nutzen-Risiko-Abwägung. Aus den Kriterien, die im Rahmen von klinischen Studien herangezogen werden, um die Eignung einer Standard-Induktionstherapie für die Patienten festzustellen, lassen sich auch Empfehlungen für die klinische Praxis ableiten [3].

Gemeinhin gilt, dass Patienten mit einem höheren biologischen Alter (> 75 Jahre), bestimmten Komorbiditäten wie dem diabetischen Spätsyndrom, schweren Leber- oder Nierenerkrankungen, einer Herzinsuffizienz (Ejektionsfraktion [EF] $< 30\%$), einem ECOG-PS ≥ 3 oder geringen Heilungschancen (z. B. bei *TP53*-Mutation) bzw. einem hohen Risiko für Frühsterblichkeit unter Induktion nicht für eine Standard-Induktionstherapie geeignet sind.

Man spricht in diesem Zusammenhang von „unfitten“ Patienten [1, 3, 28]. Die Nichterfüllung bereits eines der zuvor genannten Kriterien ist ausreichend, um die Standard-Induktionschemotherapie als für den Patienten ungeeignet einzustufen [28]. Die hierbei angesetzten Grenzwerte sind in nationalen und internationalen Leitlinien jedoch nicht immer einheitlich definiert [1, 3, 6, 28]. Die Einschätzung der Eignung für eine Standard-Induktionschemotherapie erfolgt schließlich durch den behandelnden Arzt unter Berücksichtigung der genannten Komorbiditäten und altersbedingter Vorerkrankungen [29]. Einzelne Patienten jenseits der biologischen Altersgrenze können bei entsprechender Fitness und günstigerer Risikogruppe auch von einer Standard-Induktionschemotherapie profitieren [3].

Für die überwiegende Mehrheit der unfitten Patienten besteht ein palliatives Therapieziel, d. h. die Verlängerung der Überlebensdauer bei gleichzeitiger Erhaltung einer möglichst hohen Lebensqualität. Diesen Patienten soll neben BSC und der symptomatischen Gabe von Hydroxyurea zur Senkung der Leukozytenzahl eine ambulante Chemotherapie – wenn möglich eine Kombinationstherapie aus einer HMA + Venetoclax – angeboten werden [1].

Dank der Verfügbarkeit Venetoclax-gestützter Kombinationstherapien steht unfitten Patienten seit dem Jahr 2021 eine gegenüber herkömmlichen nicht-intensiven Therapien deutlich wirksamere Therapieoption zur Verfügung. Klinische Daten der randomisierten, Placebo-kontrollierten VIALE-A Studie zeigten für das Patientenkollektiv der unfitten Patienten mit neu diagnostizierter AML deutlich bessere Remissionsraten und eine signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens unter HMA (hier: Azacitidin) + täglicher Gabe von Venetoclax, im Vergleich zu Azacitidin + Placebo [30]. In der Klinik kommt der BCL-2-Inhibitor Venetoclax sowohl in Kombination mit Azacitidin als auch Decitabin zum Einsatz [1, 31]. Alternativ kann Venetoclax mit LDAC kombiniert werden, allerdings ist diese Kombination in Deutschland nicht zugelassen [1, 3]. Unfitten Patienten mit *IDH1*-Mutation steht seit dem Jahr 2023 zusätzlich eine Kombinationstherapie aus Azacitidin und dem *IDH1*-Inhibitor Ivosidenib zur Verfügung [32]. Gemäß Leitlinie sind die Kombinationstherapien HMA + Venetoclax und Azacitidin + Ivosidenib für dieses Patientenkollektiv gleichermaßen zu priorisieren [1, 6].

Eine HMA-Monotherapie mit Azacitidin oder Decitabin weist gegenüber der Kombinationstherapie mit Venetoclax eine deutlich geringere Wirksamkeit auf und wird im klinischen Kontext nur noch nachrangig verwendet [1, 33, 34]. Weitere mögliche Behandlungsoptionen auf Basis von LDAC als Monotherapie oder in Kombination mit dem Hedgehog-Inhibitor Glasdegib werden für die Behandlung unfitter Patienten nicht mehr regulär empfohlen. Sie kommen nur noch unter bestimmten Umständen zum Einsatz, etwa bei Kontraindikation gegen den Einsatz von HMA oder bei progredienter Erkrankung [1].

Der Gesundheitszustand zunächst als unfit eingestufte Patienten kann sich durch eine erfolgreiche zyto-reduktive Palliativtherapie so weit verbessern, dass eine SZT möglich erscheint und auch erfolgreich durchgeführt werden kann [1]. Diese Option besteht für ca. 5 % der zunächst mit HMA + Venetoclax behandelten Patienten [35].

Charakterisierung der Zielpopulation

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

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

Die Zielpopulation der Inaqovi®-Indikationserweiterung umfasst erwachsene Patienten ab 18 Jahren mit einer neu diagnostizierten AML, für die eine Standard-Induktionschemotherapie nicht geeignet ist und bei denen eine Kombinationstherapie mit Venetoclax möglich ist. Patienten sind üblicherweise nicht für eine Standard-Induktionschemotherapie geeignet, wenn aufgrund der hohen Toxizität ein erhöhtes Risiko für therapieassoziierte Sterblichkeit besteht. Im Allgemeinen sind dies Patienten > 75 Jahre, Patienten mit relevanten Komorbiditäten oder Vorerkrankungen, Patienten mit einem schlechten Allgemeinzustand (ECOG-PS ≥ 3) sowie Patienten mit geringen Heilungschancen aufgrund ungünstiger Zytogenetik [1, 3, 28]. Des Weiteren stellt die Ablehnung der Therapie durch den Patienten ein Ausschlusskriterium für eine Standard-Induktionschemotherapie dar [6]. Unfitte Patienten, bei denen eine Kombinationstherapie mit Venetoclax nicht möglich ist, befinden sich außerhalb der Zielpopulation.

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.

Sofern Informationen zum therapeutischen Bedarf innerhalb der Erkrankung im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Krankheitslast

Die Proliferation von Myeloblasten und die Verdrängung von gesunden Blutzellen verursachen bei Patienten mit AML ein breites Spektrum an Symptomen [1, 7]. 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 [1, 36]. Die Prävalenz dieser Symptome ist hoch. So zeigte eine *Real-World*-Studie von 2014, dass 91 % der Patienten mit AML von Fatigue betroffen waren, 58 % litten unter Übelkeit, 69 % berichteten von bedeutsamen Schmerzen und bei 53 % lag Kurzatmigkeit vor [37]. In einer Studie zur Patientenpräferenz, berichteten die teilnehmenden Patienten über ihre Erfahrungen und die Belastungen im Leben mit AML [38]. 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 [38]. 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 [38]. 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 [38]. Die berichteten Einschränkungen in den verschiedenen Lebensbereichen der 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 [38]. Des Weiteren sind viele Patienten mit AML aufgrund der gestörten Blutbildung auf regelmäßige Bluttransfusionen zur Krankheitskontrolle angewiesen [6]. Unbehandelt schreitet die AML rapide fort und führt, oftmals aufgrund von Blutungen oder Infektionen, innerhalb von wenigen Monaten nach der Diagnose zum Tod [4].

Therapeutischer Bedarf

Therapieziel und bisherige Behandlungsmöglichkeiten

Das Therapieziel bei Patienten mit AML, für die eine Standard-Induktionstherapie 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 [3, 39]. Patienten, für die eine Standard-Induktionstherapie nicht geeignet ist und bei denen keine *IDH1*-Mutation vorliegt, wird in der Erstlinientherapie eine Kombinationstherapie aus Venetoclax + HMA (d. h. Azacitidin oder Decitabin) empfohlen [1].

Die Behandlung mit HMA weist eine geringere Toxizität als eine Standard-Induktionstherapie auf, gleichzeitig sind die Chancen für eine Remission und ein längeres Überleben niedriger [40]. Azacitidin wird subkutan (s.c.) und Decitabin intravenös (i.v.) an mehreren aufeinanderfolgenden Tagen in einem Zyklus gegeben, ein Zyklus beträgt dabei 28 Tage [41, 42]. Die Gabe von Azacitidin erfolgt s.c. an sieben aufeinander folgenden Tagen je Zyklus in einer Versorgungseinrichtung [41]. Decitabin wird als einstündige Infusion an fünf aufeinander folgenden Tagen je Zyklus verabreicht und die Behandlung findet ebenfalls in einer Versorgungseinrichtung statt [42]. Seit dem Jahr 2023 steht unfitten Patienten mit Inaqovi[®], der Fixkombination aus Decitabin und dem Cytidin-Deaminase-Inhibitor Cedazuridin, zudem erstmals eine gleichermaßen wirksame orale HMA-Formulierung zur Verfügung [1, 43]. Bei HMAs wird empfohlen erst nach drei bis vier Monaten eine Wirksamkeitsüberprüfung durchzuführen, da aufgrund des Wirkmechanismus der HMA gegebenenfalls erst nach dieser Zeit

ein Ansprechen festgestellt werden kann [1]. Dementsprechend sollte Azacitidin für mindestens 6 Zyklen und Decitabin bzw. Inaqovi® für mindestens 4 Zyklen angewandt werden [41, 42].

Aufgrund höherer Remissionsraten und einer signifikanten Verlängerung der Überlebensdauer, werden Azacitidin bzw. Decitabin seit 2021, sofern möglich, in Kombination mit Venetoclax eingesetzt [1]. Venetoclax wird täglich oral eingenommen, während parenterale HMAs in einer Versorgungseinrichtung s.c. oder i.v. an fünf bis sieben Tagen in jedem 28-Tage-Zyklus verabreicht werden (Tabelle 3-7) [31]. Venetoclax wird in Kombination mit einer HMA bis zu einer Krankheitsprogression oder inakzeptablen Toxizität angewandt [31].

Für unfitte Patienten mit *IDH1*-Mutation besteht mit der Kombinationstherapie aus Azacitidin + Ivosidenib eine weitere priorisierte Erstlinientherapie [1]. Azacitidin wird auch in diesem Therapiesetting parenteral verabreicht, während Ivosidenib täglich oral einzunehmen ist (Tabelle 3-7). Die Behandlung mit Azacitidin + Ivosidenib sollte bis zum Fortschreiten der Krankheit bzw. bis die Behandlung vom Patienten nicht mehr vertragen wird, fortgesetzt werden [32].

Werden die im Rahmen der Primärtherapie verfügbaren Behandlungsoptionen (Venetoclax + HMA, Azacitidin + Ivosidenib (bei Vorliegen einer *IDH1*-Mutation) und nachrangig HMA-Monotherapien (bei Patienten, bei denen eine Venetoclax-Kombination nicht möglich ist) nicht vertragen oder lehnt der Patient diese ab, besteht die Option einer LDAC-Therapie, wenn möglich in Kombination mit dem Hedgehog-Inhibitor Glasdegib [1]. Die LDAC + Glasdegib Kombinationstherapie ist der LDAC-Monotherapie aufgrund der deutlich besseren Wirksamkeit zu bevorzugen [44, 45]. Die LDAC-Monotherapie wurde vom G-BA im Nutzenbewertungsverfahren zu Venetoclax (D-696) als nicht mehr zweckmäßig eingestuft, weist bei progredienter Erkrankung oder HMA-Kontraindikation aber dennoch eine höhere Wirksamkeit auf als Hydroxyurea [1]. Im Rahmen von BSC kommen Hydroxyurea und Bluttransfusionen zum Einsatz [1, 3]. 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 [46]. Patienten mit einem Alter von ≥ 60 Jahren versterben unter BSC durchschnittlich innerhalb von nur 11 bis 20 Wochen [1, 47, 48].

Tabelle 3-7: Anzahl der arzneimittelbezogenen Arztbesuche pro Jahr aktuell verfügbarer Primärtherapien¹

Arzneimittel	Art der Applikation	Häufigkeit der Anwendung	Arzneimittelbezogene Arztbesuche pro Jahr
HMA-Monotherapie			
Azacitidin ^a	s.c./(i.v.)	7 Tage/ Zyklus	104
Decitabin ^b	i.v.	5 Tage/ Zyklus	78
Decitabin/ Cedazuridin ^c	oral	5 Tage/ Zyklus	13

¹ Dargestellt sind in Deutschland zugelassene Therapieoptionen für die Primärtherapie unfitter Patienten entsprechend der DGHO-Leitlinie mit Stand September 2025 und zusätzlich Decitabin/ Cedazuridin als zugelassene, orale HMA-Formulierung als Monotherapie sowie in freier Kombination mit Venetoclax [1, 43].

Arzneimittel	Art der Applikation	Häufigkeit der Anwendung	Arzneimittelbezogene Arztbesuche pro Jahr
Venetoclax^d	oral	1 x täglich	
...+ Azacitidin^a	s.c./i.v.)	7 Tage/ Zyklus	104
...+ Decitabin^b	i.v.	5 Tage/ Zyklus	78
...+ Decitabin/ Cedazuridin^c	oral	5 Tage/ Zyklus	17
Ivosidenib^e	oral		113
...+ Azacitidin^a	s.c./i.v.	7 Tage/ Zyklus	

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 [41]. Dadurch ist jeden Monat neben der eigentlichen Behandlung ein zusätzlicher, arzneimittelbezogener Arztbesuch notwendig. Pro Jahr ergeben sich 13 Behandlungszyklen × 7 Tage + 13 Differentialblutbilder = 104 arzneimittelbezogene Arztbesuche.

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 [42]. Dadurch ist jeden Monat neben der eigentlichen Behandlung ein zusätzlicher, arzneimittelbezogener Arztbesuch notwendig. Pro Jahr ergeben sich 13 Behandlungszyklen × 5 Tage + 13 Differenzialblutbilder = 78 arzneimittelbezogene Arztbesuche.

c: Gemäß Fachinformation beträgt ein Zyklus 28 Tage. Decitabin/ Cedazuridin sollte für mindestens 4 Zyklen angewandt werden, pro Jahr ergeben sich 13 Behandlungszyklen. Vor jedem Behandlungszyklus sollte ein Differenzialblutbild erstellt werden [43]. Dadurch ist jeden Monat ein arzneimittelbezogener Arztbesuch notwendig. Pro Jahr ergeben sich 13 Differenzialblutbilder = 13 arzneimittelbezogene Arztbesuche.

Die kombinierte Gabe von Venetoclax mit Decitabin/ Cedazuridin erfordert gegenüber einer Decitabin/ Cedazuridin Monotherapie 4 zusätzliche arzneimittelbezogene Arztbesuche (Überwachung der Patienten während der Aufdosierung von Venetoclax im ersten Behandlungszyklus). Entsprechend ergeben sich im ersten Behandlungsjahr 13 Differenzialblutbilder + 4 Tage Venetoclax Aufdosierung = 17 arzneimittelbezogene Arztbesuche.

d: Venetoclax wird täglich oral eingenommen. Venetoclax wird in Kombination mit einem HMA bis zu einer Krankheitsprogression oder inakzeptablen Toxizität angewendet. Entsprechend der Fachinformationen sind vor der Behandlung die Blutwerte zu bestimmen. Hinzu kommt eine Überwachung der blutchemischen Parameter vor der Dosisgabe sowie 6–8 Stunden nach jeder neuen Dosis während der Aufdosierung und 24 Stunden nach Erreichen der Enddosis. Vor der ersten Dosis und während der Aufdosierungsphase müssen Patienten eine angemessene Flüssigkeitszufuhr sowie antihyperurikämisch wirkende Substanzen erhalten [31]. Unter der Annahme, dass medizinisch indizierte Untersuchungen und Behandlungen, die zeitlich zusammenfallen, koordiniert durchgeführt werden, entstehen bei Kombination mit einer parenteralen HMA keine zusätzlichen Arztbesuche. Maßgeblich bleiben die für eine Azacitidin oder Decitabin Behandlung erforderlichen Arztbesuche. Die kombinierte Gabe von Venetoclax mit Decitabin/ Cedazuridin erfordert gegenüber einer Decitabin/ Cedazuridin Monotherapie 4 zusätzliche arzneimittelbezogene Arztbesuche (Überwachung der Patienten während der Aufdosierung von Venetoclax).

Da die Venetoclax-basierte Kombinationstherapie mit LDAC in Deutschland nicht zugelassen ist, wird sie in dieser Tabelle nicht aufgelistet [1, 3].

e: Ivosidenib wird täglich oral eingenommen. Ivosidenib wird in Kombination mit Azacitidin bis zum Fortschreiten der Krankheit bzw. bis die Behandlung nicht mehr vertragen wird fortgesetzt. Vor Beginn der Behandlung sowie danach mindestens einmal wöchentlich während der ersten 3 Wochen muss ein Elektrokardiogramm (EKG) durchgeführt werden. Sofern das herzfrequenzkorrigierte QT-Intervall bei ≤ 480 ms bleibt, erfolgen EKG-Untersuchungen anschließend im monatlichen Turnus. Zusätzlich sollen das komplette Blutbild und die Blutchemie vor Beginn der Behandlung, mindestens einmal wöchentlich während des ersten Therapiemonats und einmal alle 2 Wochen während des zweiten Therapiemonats untersucht werden [32]. Unter der Annahme, dass medizinisch indizierte Untersuchungen und Behandlung, die zeitlich zusammenfallen, koordiniert durchgeführt werden, entstehen zusätzlich zur Behandlung mit Azacitidin 9 arzneimittelbezogene Arztbesuche. Insgesamt ergeben sich pro Jahr 104 arzneimittelbezogene Arztbesuche im Zusammenhang mit der Azacitidin-basierten Therapie + 9 zusätzliche arzneimittelbezogene Arztbesuche aufgrund der zusätzlichen Behandlung mit Ivosidenib = 113 arzneimittelbezogene Arztbesuche.

Arzneimittel	Art der Applikation	Häufigkeit der Anwendung	Arzneimittelbezogene Arztbesuche pro Jahr
EKG: Elektrokardiogramm; HMA: <i>Hypomethylating agent</i> (hypomethylierende Substanz); i.v.: Intravenös; LDAC: <i>Low-dose cytarabine</i> (niedrigdosiertes Cytarabin); s.c.: Subkutan Therapieoptionen erster Priorität sind fett hervorgehoben. Entsprechend [1]			

Limitationen der bisherigen Therapie

Hohe Therapiebelastung aufgrund der intravenösen/subkutanen Applikation

Die AML zeichnet sich nicht nur durch eine hohe Krankheitslast aus, gut wirksame und daher zu priorisierende Behandlungsoptionen (parenterale HMA + Venetoclax oder Azacitidin + Ivosidenib [bei *IDH1*-Mutation]) gehen zusätzlich auch mit einer erheblichen Therapiebelastung einher. Nichtsdestotrotz verbessert sich der Gesundheitszustand der Patienten nur selten derart, dass eine anschließende kurativ intendierte Behandlung möglich wird [1, 35]. Die Behandlung der betroffenen Patienten kann sich über Monate oder Jahre erstrecken und je nach angewandter Therapie erfordert sie in jedem Behandlungszyklus eine fünf- bis siebentägige, intravenöse oder subkutane Verabreichung einer HMA in einer Versorgungseinrichtung [41, 42]. Da die Behandlung von Patienten, für die eine Standard-Induktionstherapie 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 häufig mit Nebenwirkungen einher, die sich negativ auf den Alltag und die Lebensqualität der Patienten auswirken. Liegt bei den Patienten ein schlechter Zustand der peripheren Venen vor, z. B. aufgrund von vorgeschädigten Venen oder einer schwierigen Gefäßanatomie, besteht die Notwendigkeit für die Implantation eines Portkatheters, der eine weitere Belastung für die Patienten darstellt [49]. 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 [50]. 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 [51]. 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 [41]. 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 3-7) ergibt sich durch diese Nebenwirkungen eine erhebliche Belastung für die Patienten. Neben körperlichen Beschwerden und Schmerzen ist die Applikationsform herkömmlicher HMAs zudem mit psychischen Belastungen und Ängsten verbunden [38, 52].

Insbesondere die Notwendigkeit der regelmäßigen Klinik- und Arztbesuche schränkt die Lebensqualität und den Alltag der betroffenen Patienten stark ein, umso mehr, wenn sich die Versorgungseinrichtung weit vom Wohnort entfernt befindet und die Anfahrt viel Zeit in Anspruch nimmt [52, 53]. Die Anzahl der arzneimittelbezogenen Arztbesuche beträgt, je nach gewählter Therapieoption, zwischen 78 und 113 Kontakten pro Jahr (Tabelle 3-7). Wird eine i.v. verabreichte HMA eingesetzt, dauert allein die Infusion selbst eine Stunde und verursacht jährlich zusätzliche notwendige Kosten in Höhe von 1.366,30 € (Tabelle 3-22). Hinzu kommen bei einer parenteralen HMA-Behandlung Reise-, Warte-, Vor- und Nachbereitungszeiten sowie Zusatzkosten für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung von jährlich bis zu 9.100 € (Tabelle 3-24). Der finanzielle und zeitliche Aufwand für die Behandlung und die damit verbundenen Einschränkungen sind dementsprechend groß.

Mit einem mittleren Erkrankungsalter von 72 Jahren ist die AML eine Erkrankung des hohen Alters und altersbedingte Komorbiditäten und Einschränkungen erschweren die Einhaltung des Therapieregimes zusätzlich [39, 54, 55]. So sind ältere unfitte Patienten im Vergleich zu jüngeren Patienten z. B. nicht mehr gleichermaßen mobil. Entsprechend sind viele Patienten, für die eine Standard-Induktionstherapie nicht infrage kommt, verstärkt auf Unterstützung durch das eigene soziale Netzwerk und insbesondere auch professionelle Hilfe angewiesen. Neben den im Gesundheitssystem anfallenden Kosten für die ambulante Behandlung der Patienten entstehen somit weitere indirekte Kosten, etwa für den Transport der Patienten oder durch Produktivitätsausfälle der pflegenden Angehörigen [33, 38, 52, 56]. Während auch in einem überwiegend ländlich geprägten Einzugsgebiet wie z. B. dem Flächenland Bayern nahezu alle Krebspatienten innerhalb von zwei Autostunden ein Krebszentrum erreichen können, ist die Anbindung dieser Zentren mit öffentlichen Verkehrsmitteln insbesondere am Abend und in der Nacht stark eingeschränkt. Die Möglichkeit alternativ auf Taxifahrten auszuweichen ist oft mit erheblichen Kosten verbunden: Die Betrachtung einer *Real-World*-Kohorte mit 63.524 bayerischen/süddeutschen Patienten ergab, dass im Jahr 2024 weniger als die Hälfte der Patienten (45,9 %) ihr zuständiges Krebszentrum mit täglichen Taxifahrtkosten von unter 100 € hätten erreichen können [57]. Finanzielle Erwägungen, wie auch Beeinträchtigungen im alltäglichen und sozialen Leben sowie altersbedingte Einschränkungen können dazu führen, dass unfitte Patienten mit AML ihre Behandlung vorzeitig oder direkt nach Erreichen einer Remission abbrechen. 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 für Patienten mit AML zudem 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 Patienten ist zum einen durch die AML selbst, zum anderen durch die Therapie der AML begründet [58]. Da das Immunsystem der Patienten bedeutend geschwächt ist, können diese Infektionen einen schweren oder tödlichen Verlauf nehmen. Es existieren zwar Wirkstoffe, die bei Patienten mit AML prophy-

laktisch gegen Infektionen eingesetzt werden (z. B. Breitspektrum-Antibiotika oder Antimykotika), dennoch stellen Infektionen weiterhin eine der häufigsten Ursachen für Morbidität und Sterblichkeit dieser Patienten dar [59, 60].

Mit Venetoclax und Ivosidenib sind zwei oral angewandte Wirkstoffe verfügbar. Allerdings werden beide aufgrund ihrer jeweiligen Zulassung ausschließlich in Kombination mit HMAs gegeben, die entweder i.v. oder s.c in den Behandlungszentren verabreicht werden müssen [31, 32, 41, 42]. Dementsprechend gehen auch diese Behandlungsoptionen mit den bereits genannten Nachteilen einher. Die Vorteile einer rein oralen HMA- und Venetoclax-basierten Kombinationstherapie bietet fortan die Kombination aus Decitabin/ Cedazuridin + Venetoclax.

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 Applikationsform gegenüber einer intravenösen Applikationsform zu bevorzugen. Als einer der häufigsten Gründe hierfür wurde genannt, dass die Behandlung mit oralen Therapien zu Hause erfolgen kann, wodurch die Anzahl an notwendigen Besuchen in einer Versorgungseinrichtung reduziert wird. Die am häufigsten genannten Nachteile der intravenösen Behandlung waren Nebenwirkungen und die Behandlungsmodalitäten, d. h. die Notwendigkeit der regelmäßigen Behandlung im Krankenhaus/in einer Versorgungseinrichtung [61].

Die zuvor bereits erwähnte Patientenpräferenzstudie zu unterschiedlichen Applikationsformen einer HMA-basierten Therapie bei AML verdeutlicht den Nutzen einer oralen Applikationsform aus der Patientenperspektive: Befragt wurden unfitte Patienten mit AML in Europa (71 % davon in Deutschland), die in der Vergangenheit bereits Erfahrung mit einer intravenösen oder subkutanen HMA-Behandlung gemacht hatten oder denen diese unmittelbar bevorstand. Nahezu alle Patienten (95 %) gaben an, die orale Applikationsform einer parenteralen Verabreichung der gleichen Behandlung (d. h. vergleichbare Wirksamkeit und Nebenwirkungen) vorziehen zu würden. Als ausschlaggebenden Grund für diese Präferenz nannten Patienten am häufigsten die Möglichkeit, die orale Therapie zuhause einnehmen zu können. Auch die Einfachheit der Anwendung und die geringeren Nebenwirkungen der oralen Therapieform wurden positiv hervorgehoben [38]. Eine höhere Rate an Nebenwirkungen und Unwohlsein während der intravenösen Behandlung sowie injektionsassoziierte Nebenwirkungen, wie z. B. Hämatome nach der Injektion, wurden von den befragten Patienten hingegen als bedeutende Nachteile der parenteralen Applikationsformen gewertet. Der meistgenannte Nachteil war jedoch die Notwendigkeit, für die Behandlung regelmäßig ein Krankenhaus oder eine Versorgungseinrichtung aufsuchen zu müssen [38].

Da es sich bei Patienten im Anwendungsgebiet von Decitabin/ Cedazuridin + Venetoclax um unfitte Patienten höheren Alters (> 75 Jahre) oder mit erheblichen Komorbiditäten handelt, bei denen eine Standard-Induktionschemotherapie nicht mehr möglich ist, begrüßen auch Kliniker das Konzept einer oralen HMA-Gabe. Dies bestätigte die entsprechende Fachgesellschaft

(DGHO) im Rahmen der mündlichen Anhörung des Nutzenbewertungsverfahrens zur Fixkombination Decitabin/ Cedazuridin am 8. Juli 2024 [33]. Mit Decitabin/ Cedazuridin steht unfitten Patienten mit AML seit dem Jahr 2024 eine oral einzunehmende und gut verträgliche HMA zur Verfügung – bis vor kurzem jedoch ausschließlich als Monotherapie [43]. HMA-Monotherapien kommen in der Behandlung unfitter Patienten mit AML zum Einsatz, wenn eine Venetoclax-basierte Kombinationstherapie nicht möglich ist. Es handelt sich somit um eine nachgelagerte Therapieoption [1, 33].

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die bislang verfügbaren Venetoclax-basierten Kombinationstherapien aufgrund der parenteralen Applikationsform herkömmlicher HMAs für Patienten mit einer hohen Therapiebelastung einhergehen. Unfitter, komorbide Patienten oftmals fortgeschrittenen Alters müssen für die Palliativbehandlung gegenwärtig in jedem Zyklus an mehreren aufeinander folgenden Tagen ein Krankenhaus oder eine spezialisierte Versorgungseinrichtung aufsuchen [31, 32, 41, 42]. Alle Kombinationstherapien mit einer subkutan oder intravenös zu verabreichenden HMA wirken sich entsprechend disruptiv auf den Alltag, die Lebensqualität und das soziale Leben von Patienten aus [52]. Die Wahl einer passenden Therapieoption sollte immer auch den Patientenwillen miteinbeziehen, wobei neben der Verlängerung der Lebenszeit auch der Erhalt einer möglichst hohen Lebensqualität und Selbstbestimmung von Relevanz sind. Der therapeutische Bedarf an rein oralen und dementsprechend weniger belastenden Kombinationstherapien mit vergleichbarer Wirksamkeit zum aktuellen Therapiestandard ist – insbesondere für Patienten mit stark eingeschränkter Mobilität – entsprechend hoch [33, 62].

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Decitabin/ Cedazuridin in freier Kombination mit Venetoclax

Die gemeinsame orale Gabe der Fixkombination Decitabin/ Cedazuridin + Venetoclax verbindet eine gute klinische Wirksamkeit und erwartbare Verträglichkeit der Wirkstoffe mit den Vorzügen der oralen Applikationsform. Die rein orale Therapie verbessert die Selbstbestimmung betroffener Patienten, reduziert das Risiko nosokomialer Infektion und spart Ressourcen im Gesundheitssystem.

Unfitter Patienten, bei denen eine Kombinationstherapie mit Venetoclax möglich ist, erhalten dank der Indikationserweiterung von Inaqovi® Zugang zu einer in Bezug auf das Gesamtüberleben, wie auch den Erhalt der Lebensqualität sehr guten palliativen Behandlungsoption. Die orale Kombinationstherapie Decitabin/ Cedazuridin + Venetoclax kann den aktuellen Therapiestandard (parenterale HMA + Venetoclax) ersetzen und reduziert die anwendungsassoziierte Belastung der Patienten. Infusionsbedingte Reaktionen oder Reaktionen an der Einstichstelle sowie die Implantation eines Portkatheters zur Verabreichung einer parenteralen Lösung werden vollständig vermieden. Somit 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 Ausnahmesituationen das Infektionsrisiko für sich in Behandlung befindliche Palliativpatienten 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 zu einer Versorgungseinrichtung Schwierigkeiten hatten, das Therapieregime einzuhalten. Auch die Rate der Therapieabbrüche könnte damit reduziert werden. Die arzneimittelbezogenen, regelmäßigen Arztbesuche reduzieren sich – abgesehen von einer initialen engmaschigen Überwachung während der Aufdosierung von Venetoclax – auf einen Arztbesuch je Behandlungszyklus, bzw. 13 Arztbesuche im Jahr, wodurch die Adhärenz weiter gefördert wird (Tabelle 3-7). Dies ist im Kontext der palliativen Patientenversorgung 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 Decitabin/ Cedazuridin + Venetoclax im Vergleich zum aktuellen Therapiestandard mit einer deutlich geringeren Belastung einhergeht und das Potenzial hat, die Lebensqualität der Patienten langfristig zu verbessern und die Rate von Therapieabbrüchen zu reduzieren. Patienten, bei denen eine Behandlung mit Venetoclax möglich ist, können erstmalig von einer Therapie profitieren, die es ihnen erlaubt, bei bestmöglicher Überlebensverlängerung, die ihnen verbleibende Lebenszeit deutlich selbstbestimmter und mit weniger therapiebedingten, einschneidenden Einschränkungen zu verbringen.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung beziehungsweise 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 (zum Beispiel 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 beziehungsweise 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 Abschnitt 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Die AML ist eine seltene hämatoonkologische Erkrankung, die mit einer altersstandardisierten Häufigkeit von 4,72 Neuerkrankungen je 100.000 Einwohner und Jahr auftritt (S. 4 [2]). Das Risiko, an einer AML zu erkranken, steigt ab einem Alter von 55 Jahren stark an, wobei die Inzidenz der Erkrankung in der Altersgruppe der 80- bis 84-Jährigen am höchsten ist. Männer sind insgesamt häufiger betroffen als Frauen (Abbildung 3-2) [2].

Aus der bundesweiten Registerdatenbank des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) am Robert Koch-Institut (RKI) lassen sich Angaben zur Inzidenz und Prävalenz myeloischer

Leukämien (ICD-10: C92) entnehmen. Das Indikationsgebiet der myeloischen Leukämie umfasst neben der AML jedoch auch Chronisch Myeloische Leukämien (CML), sowie die Akute Promyelozytenleukämie (APL). Auch die aktuelle Publikation „Krebs in Deutschland für 2021–2023“ des RKI berichtet epidemiologische Maßzahlen für die AML inklusive der APL [54]. Die orale Kombinationstherapie Decitabin/ Cedazuridin + Venetoclax ist weder für Patienten mit CML noch für Patienten mit APL indiziert. Die Angaben des RKI werden für die Schätzung der Prävalenz und Inzidenz im relevanten Indikationsgebiet (ICD-10: C92.0/3/5–8, C.93.0, C94.0/2) somit nicht herangezogen. Vielmehr beruht die im Folgenden dargestellte Herleitung der Patientenpopulation auf einer im Jahr 2025 publizierten bundesweiten Registeranalyse unter der Federführung des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein (UKSH) in Kiel. Die Studie erhob zwischen 2016 und 2021 Daten von insgesamt 25.788 Patienten (S. 4 [2]) mit neu diagnostizierter AML (exklusive APL) aus allen 16 Bundesländern, die von den jeweiligen epidemiologischen und klinischen Landeskrebsregistern, dem ZfKD und dem Deutschen Kinderkrebsregister bereitgestellt wurden [2, 63]. Somit handelt es sich um eine solide und spezifische bevölkerungsbezogene Analyse zur Epidemiologie der AML in Deutschland.

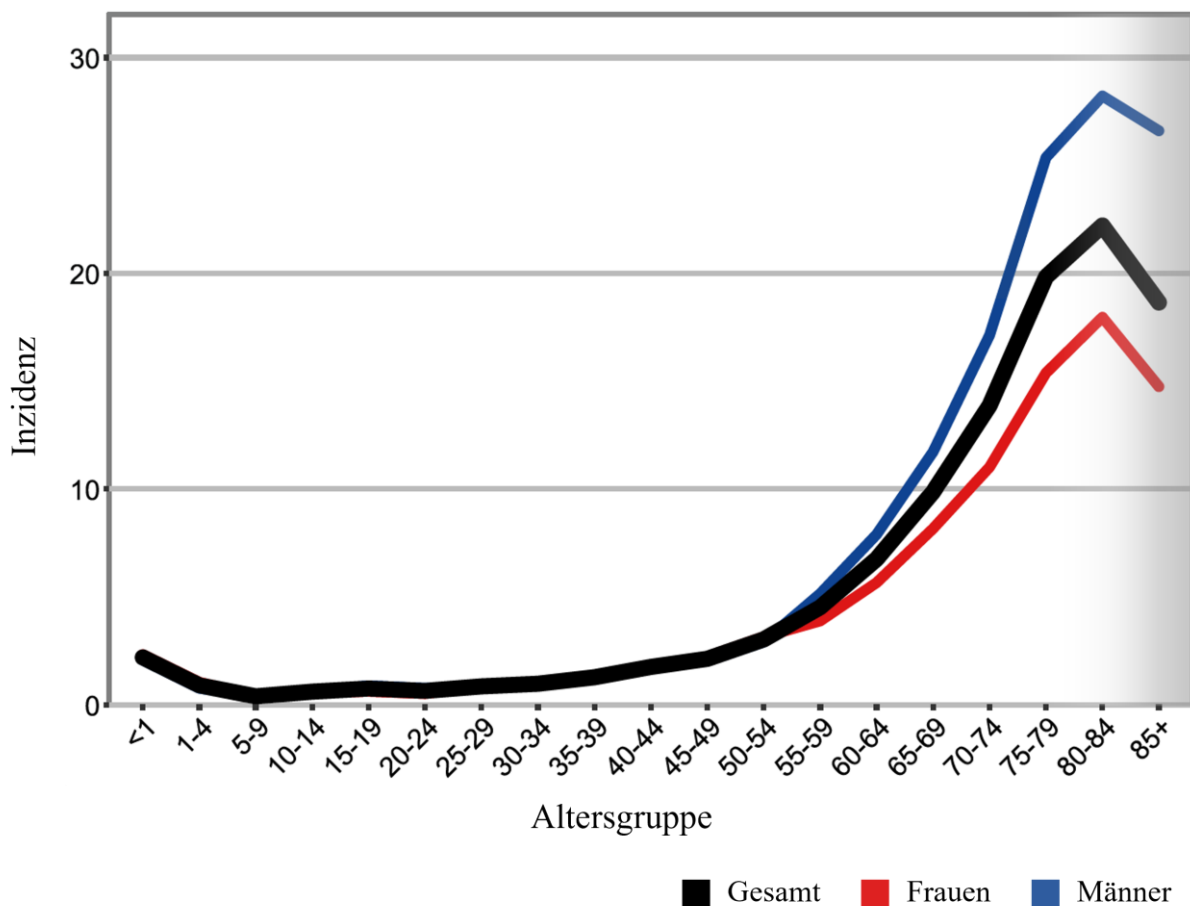


Abbildung 3-2: Durchschnittliche altersspezifische Inzidenz der AML in Deutschland pro 100.000 Einwohner zwischen 2016 und 2021 (dargestellt nach Altersgruppen und Geschlecht) (modifiziert nach [2])

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

Die bundesweite Registeranalyse des UKSH identifizierte zwischen 2016 und 2021 25.788 Patienten mit neu diagnostizierter AML (S. 4 [2]). Hieraus ergibt sich eine durchschnittliche Inzidenz von 4.298 Fällen, inklusive ca. 101 pädiatrischen Fällen (< 18 Jahre) pro Jahr (S. 4 [2]). Der Anteil erwachsener Patienten mit neu diagnostizierter AML beträgt somit 97,65% – dies entspricht durchschnittlich 4.197 neuen Fällen pro Jahr (Tabelle 3-8).

Tabelle 3-8: Durchschnittliche Anzahl der erwachsenen Patienten mit neu diagnostizierter AML in Deutschland zwischen 2016 und 2021

Alter	Patienten mit AML (%)
0–101 Jahre	4.298 (100)
0–17 Jahre	101 (2,35)
≥ 18 Jahre	4.197 (97,65)
AML: Akute Myeloische Leukämie (ICD-10: C92.0/3/5–8, C.93.0, C94.0/2) Quelle: Publikation einer bundesweiten Registeranalyse zur Epidemiologie, zum Gesamtüberleben und zur Behandlung der AML unter der Federführung des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein (2025) (S. 4 [2])	

Prävalenz der AML

Das Anwendungsgebiet der Fixkombination Decitabin/ Cedazuridin + Venetoclax umfasst neu diagnostizierte Patienten mit AML (≥ 18 Jahre), für die eine Standard-Induktionschemotherapie nicht geeignet ist. Über die Registerdatenbank des ZfKD lassen sich Informationen zur Prävalenz aller Leukämie-Erkrankungen (ICD-10: C91–C95) ermitteln. Angaben zur anteiligen Prävalenz der AML liegen hingegen nicht vor. Aufgrund der Aggressivität der AML und dem schnellen Fortschreiten der Erkrankung, ist davon auszugehen, dass sich neu diagnostizierte Patienten schnellstmöglich nach Diagnosestellung in Behandlung begeben. Während sich die Prognose jüngerer Patienten aufgrund therapeutischer Fortschritte in den vergangenen Jahren verbessert hat, ist die Prognose für ältere Patienten mit neu diagnostizierter AML weiterhin fast unverändert schlecht [1]. Die Aussichten auf eine erfolgreiche kurative Therapie und eine signifikante Verlängerung des Überlebens sinken mit zunehmendem Alter. Entsprechend betragen die 5-Jahres-Überlebensraten bei Patienten der Alterskategorien 65–74 Jahre und 75–84 Jahre nur noch 18,3 % bzw. 6,8 % (S. 5 [2]).

Da es sich bei Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet um bisher unbehandelte, meist ältere Patienten handelt (Ø Erkrankungsalter der AML: 72 Jahre), ist davon auszugehen, dass die Prävalenz aufgrund einer hohen Sterblichkeit weitgehend der Inzidenz entspricht. Dieses Vorgehen wurde vom G-BA bereits in vorherigen Nutzenbewertungsverfahren in der Indikation AML anerkannt [64, 65].

Schritt 2 – Anteil der erwachsenen Patienten, für die eine Standard-Induktionstherapie nicht in Frage kommt

Im zweiten Schritt wird der Anteil der erwachsenen Patienten mit neu diagnostizierter AML ermittelt, für die eine Standard-Induktionstherapie nicht geeignet ist. Dies entspricht der zugelassenen Indikation der oralen Kombinationstherapie aus Decitabin/ Cedazuridin + Venetoclax. Zur Ermittlung des Anteils unfitter erwachsener Patienten wird erneut die bereits eingeführte bundesweite Registeranalyse des UKSH herangezogen, aus der sich Angaben zu durchgeführten Therapien bei insgesamt 13.587 Patienten mit AML entnehmen lassen: Während 7.401 Patienten intensiv therapiert wurden, erhielten 6.186 Patienten eine nicht-intensive Therapie, d. h. keine Standard-Induktionstherapie. Dies entspricht einem Anteil von 45,5 % (S. 5 [2]).

Für jeden vierten Patienten der Überlebensanalyse lagen in den berücksichtigten Registern jedoch keine dokumentierten Angaben zur durchgeführten Therapie vor. Mit einem medianen Gesamtüberleben (OS) von nur 4 Monaten [95%-KI: 3,6; 4,2] verstarben Patienten dieser Gruppe schneller als Patienten, die nachweislich nicht-intensiv behandelt wurden (medianes OS: 6,1 Monate [95%-KI: 6,0; 6,7]) (S. 5 [2]). Die verkürzte Überlebensdauer von Patienten ohne Angabe zur durchgeführten Therapie deutet darauf hin, dass Patienten dieser Gruppe oftmals ausschließlich BSC erhalten haben könnten. Die BSC stellt keine aktive antileukämische Therapie da. Eventuelle Gründe für eine patientenindividuell getroffene Wahl von BSC sind nicht bekannt. Somit besteht eine gewisse Unsicherheit darüber, zu welchem Anteil Patienten dieser Gruppe nicht für eine Standard-Induktionstherapie infrage gekommen wären.

Insgesamt deckt sich der Anteil nachweislich nicht-intensiv therapierter Patienten der UKSH-Registeranalyse jedoch mit den Angaben internationaler Quellen [2, 66, 67]. Hiernach sind 40–50 % der Patienten mit AML für eine Standard-Induktionstherapie ungeeignet (S. 1558 [66] und S. 1 [67]). Da der Anteil unfitter Patienten mit AML nicht eindeutig bestimmt werden kann, erfolgt die Herleitung der Patientenpopulation anhand dieser Spanne. Angewandt auf die in Schritt 1 hergeleitete Inzidenz von 4.197 erwachsenen Patienten ergeben sich 1.679–2.099 Patienten (aufgerundet), für die eine Standard-Induktionstherapie nicht geeignet ist (Tabelle 3-9). Eine Zusammenfassung der Herleitung (Schritte 1 und 2) findet sich in Tabelle 3-10.

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

Population	Anteil	Anzahl
Erwachsene Patienten, die keine Standard-Induktionschemotherapie erhalten	40–50 % (in Spanne enthalten: 45,5 % entsprechend UKSH- Registeranalyse)	1.679–2.099
AML: Akute Myeloische Leukämie; UKSH: Universitätsklinikum Schleswig-Holstein Quellen: Publikation einer bundesweiten Registeranalyse zur Epidemiologie, zum Gesamtüberleben und zur Behandlung der AML unter der Federführung des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein (2025) (S. 5 [2]) Analyse auf der Grundlage des schwedischen AML-Registers zum Gesamtüberleben 50–75-jähriger Männer mit AML (2019) (S. 1558 [66]) US-amerikanische Übersichtsarbeit zu den Fortschritten der nicht-intensiven Behandlungsoptionen für erwachsene Patienten mit AML (2020) (S. 1 [67])		

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

Rechenschritt	Anteil	Quelle	Patientenzahl
1. Inzidenz der AML in Deutschland		UKSH-Registeranalyse (Tabelle 3-8) [2]	4.298
2. Patienten ≥ 18 Jahre	97,65 %	UKSH-Registeranalyse (Tabelle 3-8) [2]	4.197
3. Patienten, die keine Standard-Induktionschemotherapie erhalten	40–50 %	UKSH-Registeranalyse, schwedischer AML-Register, US- amerikanische Übersichtsarbeit (Tabelle 3-9) [2, 66, 67]	1.679–2.099
AML: Akute Myeloische Leukämie; UKSH: Universitätsklinikum Schleswig-Holstein			

Einordnung der hergeleiteten Anzahl unfitter erwachsener Patienten mit AML gegenüber früheren Nutzenbewertungsverfahren

Im Gegensatz zu früheren Nutzenbewertungsverfahren im Anwendungsgebiet (siehe Venetoclax D-696 & Decitabin/ Cedazuridin D-1030) kann die Inzidenz der AML bei erwachsenen Patienten in diesem Dossier anhand aktueller Daten aus einer bundesweiten Registeranalyse des UKSH deutlich genauer beziffert werden (Tabelle 3-10) [2]. Zusammen mit weiteren internationalen Quellen ermöglicht die UKSH-Registeranalyse zudem eine realistischere Abschätzung des Anteils der erwachsenen Patienten, für die eine Standard-Induktionschemotherapie nicht infrage kommt. Das diesbezüglich in vergangenen Verfahren für den Beobachtungszeitraum 2012–2014 referenzierte Register der Akute Myeloische Leukämie Study Group (AML SG) führt nach Einschätzung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) tendenziell zu einer Unterschätzung des Anteils unfitter Patienten [65, 68]. Die in diesem Dossier in Abschnitt 3.2.3 dargestellte

Herleitung der Anzahl erwachsener Patienten mit AML, für die eine Standard-Induktionschemotherapie nicht geeignet ist, ermöglicht somit eine im Vergleich zu früheren Verfahren bessere Schätzung der Patientenzahl.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 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). Ergeben sich aus der Bestimmung der Fragestellung für die Nutzenbewertung mehrere Patientengruppen, so geben Sie die Anzahl der Patienten in der GKV je Patientengruppe an. Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel gegebenenfalls an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

Generell 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 3-11: 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 + Venetoclax	823–2.058	741–1.851

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen sowie der zugehörigen Seitenzahlen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz Erkrankung in Deutschland (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind hier darzustellen und zu begründen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Abschnitt 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Ergänzend sollten die Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dargestellt und diese als Quelle hinzugefügt werden. Machen Sie auch Angaben zu Unsicherheiten und berücksichtigen Sie diese, wenn möglich, durch Angabe einer Spanne. Ordnen Sie Ihre Angaben, wenn möglich, zu den Patientenzahlen aus früheren Beschlüssen über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im vorliegenden Anwendungsgebiet ein.

Das Anwendungsgebiet der Kombinationstherapie Decitabin/ Cedazuridin + Venetoclax stellt die Grundlage für die Berechnung der Patientenzahlen in der Zielpopulation dar:

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

Zur Beschreibung der Zielpopulation wird die in Abschnitt 3.2.3 hergeleitete Anzahl der erwachsenen Patienten mit AML, für die eine Standard-Induktionstherapie nicht geeignet ist, in Abschnitt 3.2.4. weiter konkretisiert. Die Zielpopulation umfasst lediglich erwachsene unfitte Patienten, die eine Venetoclax-basierte Kombinationstherapie erhalten können (Tabelle 3-12). Die kombinierte Gabe einer HMA mit Venetoclax ist in der Behandlung unfitter Patienten mit AML entsprechend deutschen und internationalen Leitlinien zu priorisieren, eignet sich jedoch nicht für die Behandlung aller als unfit eingestufte Patienten [1, 3, 34].

Anteil der erwachsenen Patienten, für die eine Standard-Induktionstherapie nicht in Frage kommt und bei denen eine Behandlung mit Venetoclax möglich ist (Zielpopulation)

Zur Herleitung des Anteils unfitter Patienten, die mit Venetoclax behandelt werden können, wird auf *Real-World*-Evidenz zurückgegriffen. Das Marktforschungs- und Beratungsunternehmen APLUSA präsentierte im Rahmen der europäischen Konferenz der *International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research* (ISPOR) Europe 2024 eine deutsch-französische Studie zu Behandlungsentscheidungen für 60–75-jährige Patienten mit AML [69]. Die Betrachtung der Versorgungsdaten von insgesamt 110 unfitten Patienten zeigte, dass lediglich 49 % dieser Patienten eine Venetoclax-basierte Kombinationstherapie erhalten hatten (Datenerhebung: 4. Quartal 2023) (S. 256 EPH190 [69]). Demgegenüber steht eine multizentrische retrospektive Analyse der Behandlungsentscheidung unfitter Patienten mit neu diagnostizierter AML aus drei deutschen Kliniken: Seit der Zulassung von Venetoclax im April 2021 wurden innerhalb eines Jahres von insgesamt 125 unfitten Patienten 122 (98 %) mit einer HMA + Venetoclax Kombinationstherapie behandelt (S. 625 [70]). Eine HMA-Monotherapie erhielten zwischen April 2021 und April 2022 lediglich 3 Patienten (S. 625 [70]). Basierend auf der verfügbaren *Real-World*-Evidenz wird der Anteil unfitter Patienten mit AML, bei denen eine Behandlung mit Venetoclax möglich ist, auf 49–98 % geschätzt. Angewandt auf die in Abschnitt 3.2.3 hergeleitete Anzahl erwachsener Patienten mit AML, für die eine Standard-Induktionstherapie nicht geeignet ist, ergeben sich für die Zielpopulation der Inaqovi®-Indikationserweiterung 823–2.058 Patienten (aufgerundet) (Tabelle 3-12).

Tabelle 3-12: Anzahl der erwachsenen Patienten mit AML, die keine Standard-Induktionschemotherapie, jedoch eine Venetoclax-basierte Behandlung erhalten können (Zielpopulation)

Population	Anteil	Anzahl
Erwachsene Patienten, die keine Standard-Induktionschemotherapie, jedoch eine Venetoclax-basierte Behandlung erhalten	49–98 %	823–2.058
AML: Akute Myeloische Leukämie Quellen: Deutsch-französische <i>Real-World</i> -Evidenz auf der Grundlage von Versorgungsdaten zu 110 unfitten Patienten mit AML (2024) (S. 256 EPH190 [69]) Deutsche <i>Real-World</i> -Evidenz auf der Grundlage einer multizentrischen retrospektiven Analyse von 125 unfitten Patienten mit AML an drei Kliniken (2024) (S. 625 [70])		

Zur Ermittlung der in der GKV versicherten Patienten wurde zunächst der Anteil der erwachsenen GKV-Versicherten an der Gesamtbevölkerung bestimmt. Die Berechnungsgrundlage hierfür bildet die aktuelle Datenerhebung des Risikostrukturausgleichs, in der die Angaben nach Altersklassen vorliegen [71]. Laut dieser Datenerhebung waren zum 31.12.2024 insgesamt 62.603.364 Personen über 18 Jahre in der GKV versichert [71]. Bezogen auf die erwachsene deutsche Bevölkerung von 69.602.098 Einwohnern (Stand 31.12.2024) entspricht dies einem Anteil von 89,94 % [72]. Entsprechend Tabelle 3-13 ergeben sich somit **741–1.851 GKV-Patienten in der Zielpopulation**:

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

Rechenschritt	Anteil	Quelle	Patientenzahl
1. Erwachsene Patienten, die keine Standard-Induktionschemotherapie, jedoch eine Venetoclax-basierte Behandlung erhalten		Tabelle 3-12	823–2.058
2. Anzahl der Patienten in der GKV	89,94 % ^a	Bundesamt für Soziale Sicherung [71], Statistisches Bundesamt [72]	741–1.851
Die Größe der erwachsenen Gesamtbevölkerung zum 31.12.2024 betrug 69.602.098 Einwohner [72], die Anzahl der erwachsenen GKV-Patienten im Jahr 2024 betrug 62.603.364 [71]. a: Berechnet gemäß folgender Formel und aufgerundet: $\frac{\text{GKV-Patienten ab 18 Jahren in Deutschland (2024)}}{\text{Bevölkerung ab 18 Jahren in Deutschland (31.12.2024)}}$ GKV: Gesetzliche Krankenversicherung			

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation innerhalb der nächsten fünf Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu, soweit möglich, eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Zwischen den Jahren 2016 und 2021 blieb die altersstandardisierte Erkrankungsrate der AML (ICD-10: C92.0/3/5–8, C.93.0, C94.0/2) laut UKSH-Registeranalyse relativ stabil [2]. Wobei im Jahr 2021 im Vergleich zu den Vorjahren ein leichter Rückgang an registrierten Neuerkrankungen – möglicherweise im Zusammenhang mit der COVID-19 Pandemie – verzeichnet wurde (Abbildung 3-3).

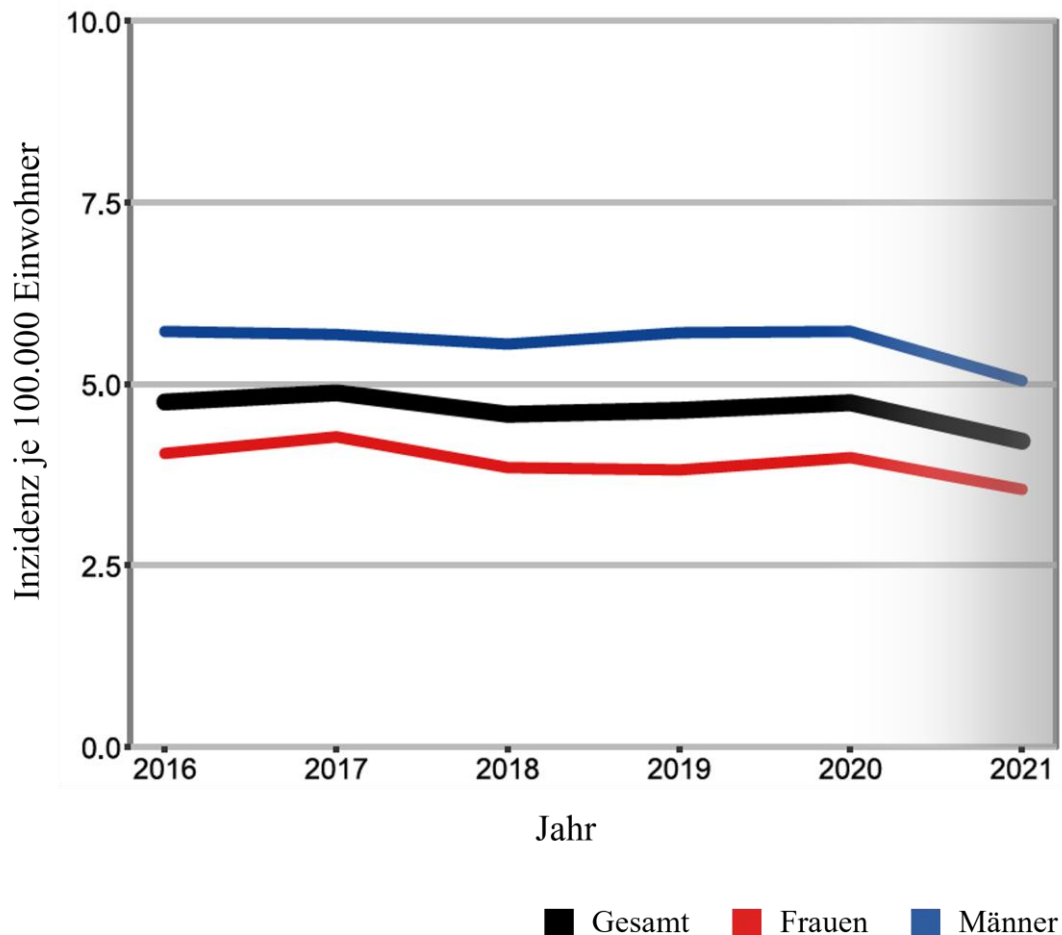


Abbildung 3-3: Altersstandardisierte Inzidenz der AML in Deutschland pro 100.000 Einwohner von 2016 bis 2021 (dargestellt nach Geschlecht) (modifiziert nach [2])

Die Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes prognostiziert für den Zeitraum bis 2029 insgesamt einen nur leichten Bevölkerungsrückgang von unter 1,5 % [73]. Unter Berücksichtigung einer stabilen Krankheitsinzidenz und voraussichtlich annähernd gleichem Bevölkerungsstand sind innerhalb der nächsten fünf Jahre keine wesentlichen Änderungen hinsichtlich der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation zu erwarten (Tabelle 3-14).

Tabelle 3-14: Prognose der GKV-Patienten in der Zielpopulation bis 2029

Jahr	2024 ^a	2025 ^b	2026 ^b	2027 ^b	2028 ^b	2029 ^b
Bevölkerung (gesamt)	83.577.140	83.355.600	83.126.500	82.890.300	82.644.700	82.395.800
Anteil ^c	100 %	99,74 %	99,46 %	99,18 %	98,89 %	98,59 %
Anzahl der Patienten in der GKV	741–1.851	740–1.847	737–1.842	735–1.836	733–1.831	731–1.825
<p>a: Bevölkerungszahlen für das Jahr 2024 beruhen auf den Angaben des Statistisches Bundesamts [72]</p> <p>b: Die Prognose der Bevölkerungsentwicklung für die Jahre 2025 bis 2029 beruht auf der Bevölkerungsvorausrechnung des Statistischen Bundesamtes unter der Annahme einer moderaten Geburtenrate und Lebenserwartung, sowie eines geringen Wanderungssaldos (BEV-VARIANTE-01) [73]</p> <p>c: Der dargestellte Anteil (aufgerundet) bezieht sich auf die prognostizierte Bevölkerungsentwicklung im Vergleich zum Referenzjahr 2024.</p> <p>GKV: Gesetzliche Krankenversicherung</p>						

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 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 gegebenenfalls zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-15: 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 + Venetoclax	Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML), für die eine Standard-Induktions-chemotherapie nicht in Frage kommt	Zusatznutzen nicht belegt	741–1.851
AML: Akute Myeloische Leukämie; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 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 4B, Abschnitt 4.4.2 dargelegt, kann für die Kombinationstherapie Decitabin/ Cedazuridin + Venetoclax anhand der im Anwendungsgebiet vorliegenden Evidenz formal kein Zusatznutzen abgeleitet werden. Die in Modul 4B Abschnitt 4.4.2 zusammen-

gefassten klinischen Ergebnisse unterstreichen jedoch den Mehrwert und hohen therapeutischen Stellenwert der erstmalig rein oralen Kombinationstherapie aus einer HMA + Venetoclax für Patienten mit neu diagnostizierter AML, für die eine Standard-Induktionstherapie nicht geeignet ist. Der über den individuellen Patientennutzen hinausgehende versorgungsrelevante Mehrwert der rein oralen Kombinationstherapie aus Decitabin/ Cedazuridin + Venetoclax besteht in einer deutlich geringeren Therapiebelastung und erhöhten Praktikabilität für unfitte Patienten, ihre Angehörigen und beteiligte Versorgungseinrichtungen. Erstmals können unfitte Patienten eine Therapie erhalten, die es ihnen ermöglicht, bei bestmöglicher Überlebensverlängerung, die ihnen verbleibende Lebenszeit selbstbestimmter und mit weniger therapiebedingten, einschneidenden Einschränkungen zu verbringen. Die Anzahl der Patienten in der GKV mit einem Zusatznutzen ergibt sich aus der Herleitung in den Tabelle 3-10 und Tabelle 3-13. Es wird 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 beziehungsweise 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 (unter anderem Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [unter anderem 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 beziehungsweise Publikationen berücksichtigt beziehungsweise aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Recherche 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 Recherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Recherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Sofern Informationen zum Vorgehen der Informationsbeschaffung für die Abschnitte 3.2.1 und 3.2.2 im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Im Falle einer (hier optionalen) systematischen bibliografischen Recherche soll das Datum der Recherche nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des nationalen Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. Wird auf die Recherche im EU-Dossier durch Verweis Bezug genommen und liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

In den Fällen, in denen keine neuen Quellen identifiziert werden, kann auf das Rechercheergebnis im EU-Dossier verwiesen werden. Sofern neue Quellen identifiziert werden, sind die neuen Erkenntnisse entsprechend der Vorgaben aufzuarbeiten.

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 einer bundesweiten Registeranalyse unter der Federführung des UKSH in Kiel, sowie auf ausgewählten Fachpublikationen und öffentlich verfügbarer Real-World-Evidenz. Alle Angaben zur Größe der Gesamtbevölkerung in Deutschland und zum Anteil der GKV-Versicherten stammen aus den Veröffentlichungen des Statistischen Bundesamtes und des Bundesamts für Soziale Sicherung.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel 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 (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

Sollten zu den Nachweisen aus dem EU-Dossier, die Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, in den Abschnitten 3.2.1 und 3.2.2 Quellen im EU-Dossier hinterlegt sein, ist auf diese zu verweisen. Hierfür sind die Vorgaben zur Aufbereitung von Verweisen in Modul 5 in den Abschnitten 1.3 und 4.1 des Dokumentes zur Erstellung und Einreichung eines Dossiers (Anlage II.1) zu beachten.

1. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO) (2025): Onkopedia Leitlinien: Akute Myeloische Leukämie (AML), Stand: September 2025. [Zugriff: 16.06.2026]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/akute-myeloische-leukaemie-aml/@@guideline/html/index.html>.

2. Baden D, Wolgast N, Altrock PM, Steinhäuser S, Voran J, Beder T, et al. (2025): Epidemiology, survival, and treatment of acute myeloid and lymphoblastic leukaemia in Germany: a nationwide population-based registry analysis. *Lancet Reg Health Eur*; 59:101503.
3. Döhner H, Wei AH, Appelbaum FR, Craddock C, DiNardo CD, Dombret H, et al. (2022): Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN. *Blood*; 140(12):1345–77.
4. De Kouchkovsky I, Abdul-Hay M (2016): Acute myeloid leukemia: a comprehensive review and 2016 update. *Blood Cancer J*; 6(7):e441.
5. Heuser M, Ofra Y, Boissel N, Brunet Mauri S, Craddock C, Janssen J, et al. (2020): Acute myeloid leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*; 31(6):697–712.
6. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (2026): Guidelines for patients: NCCN Guidelines, Version 3.2026, Acute Myeloid Leukemia [Zugriff: 07.05.2026]. URL: <https://www.nccn.org/patients/guidelines/content/PDF/aml-patient.pdf>.
7. Vischedyk J, Kim A, Serve H, Brandts C (2025): Die Akute Myeloische Leukämie (AML) des Erwachsenen: Wissenswerte Informationen rund um die AML für Patienten und Angehörige. [Zugriff: 26.01.2026]. URL: https://www.leukaemiehilfe-rhein-main.de/files/pdf/literatur/aml_broschuere_lhrm_0.pdf.
8. Re D, Wolf J (2007): Kapitel 25: Grundlagen der Hämatopoese. In: Schölmerich, J. (eds) *Medizinische Therapie 2007 | 2008* (3. Auflage); Springer Berlin Heidelberg: S304–307.
9. Cleveland Clinic (2023): T Cells. [Zugriff: 28.01.2026]. URL: <https://my.clevelandclinic.org/health/body/24630-t-cells>.
10. Cleveland Clinic (2023): B Cells. [Zugriff: 28.01.2026]. URL: <https://my.clevelandclinic.org/health/body/24669-b-cells>.
11. Deschler B, Lübbert M (2006): Acute myeloid leukemia: epidemiology and etiology. *Cancer*; 107(9):2099–107.
12. 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. *Am J Hematol*; 89(8):E125–32.
13. 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. *Radiat Res*; 137(2 Suppl):S68–97.
14. Khoury JD, Solary E, Abla O, Akkari Y, Alaggio R, Apperley JF, et al. (2022): The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia*; 36(7):1703–19.
15. Hulegardh E, Nilsson C, Lazarevic V, Garelius H, Antunovic P, Rangert Derolf A, 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.
16. Kayser S, Döhner K, Krauter J, Köhne CH, 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.
17. Arber DA, Orazi A, Hasserjian RP, Borowitz MJ, Calvo KR, Kvasnicka HM, et al. (2022): International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. *Blood*; 140(11):1200–28.

18. Chen X, Yuan L, Zhang Y, Wang F, Ma X, Fang J, et al. (2024): Advances towards genome-based acute myeloid leukemia classification: A comparative analysis of WHO-HAEM4R, WHO-HAEM5, and International Consensus Classification. *Am J Hematol*; 99(5):824–35.
19. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA, Gralnick HR, et al. (1976): Proposals for the classification of the acute leukaemias. *Br J Haematol*; 33(4):451–8.
20. 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). *Ann Intern Med*; 103(3):460–2.
21. 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.
22. Lagunas-Rangel FA, Chavez-Valencia V, Gomez-Guijosa MA, Cortes-Penagos C (2017): Acute Myeloid Leukemia-Genetic Alterations and Their Clinical Prognosis. *Int J Hematol Oncol Stem Cell Res*; 11(4):328–39.
23. 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.
24. 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.
25. 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.
26. Döhner H, Pratz KW, DiNardo CD, Wei AH, Jonas BA, Pullarkat VA, et al. (2024): Genetic risk stratification and outcomes among treatment-naïve patients with AML treated with venetoclax and azacitidine. *Blood*; 144(21):2211–22.
27. 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.
28. 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.
29. Almeida AM, Ramos F (2016): Acute myeloid leukemia in the older adults. *Leuk Res Rep*; 6:1–7.
30. DiNardo CD, Jonas BA, Pullarkat V, Thirman MJ, Garcia JS, Wei AH, et al. (2020): Azacitidine and Venetoclax in Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med*; 383(7):617–29.
31. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG (2016): Venclyxto® 10 mg, 50 mg, 100 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: Juli 2025 [Zugriff: 05.01.2026]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
32. Les Laboratoires Servier (2023): Tibsovo® 250 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: Februar 2026 [Zugriff: 30.03.2026]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

33. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2024): Mündliche Anhörung gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V des Gemeinsamen Bundesausschusses hier: Decitabin/Cedazuridin (D-1030). [Zugriff: 11.09.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-1061/2024-07-08_Wortprotokoll_Decitabin_Cedazuridin_D-1030.pdf.
34. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (2025): NCCN Guidelines, Version 3.2026, Acute Myeloid Leukemia. [Zugriff: 06.01.2026]. URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/aml.pdf.
35. Othman J, Lam HPJ, Leong S, Basheer F, Abdallah I, Fleming K, et al. (2024): Real-world outcomes of newly diagnosed AML treated with venetoclax and azacitidine or low-dose cytarabine in the UK NHS. *Blood Neoplasia*; 1(3):100017.
36. American Cancer Society (2025): Cancer Facts & Figures 2025. [Zugriff: 22.01.2026]. URL: <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/annual-cancer-facts-and-figures/2025/2025-cancer-facts-and-figures-acf.pdf>.
37. 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.
38. Delmas A, Batchelder L, Arora I, Bayet S, Bruhn D, Eberhardt A, et al. (2023): Exploring preferences of different modes of administration of hypomethylating agent treatments among patients with acute myeloid leukemia. *Front Oncol*; 13:1160966.
39. Ossenkoppele G, Löwenberg B (2015): How I treat the older patient with acute myeloid leukemia. *Blood*; 125(5):767–74.
40. Recher C, Röhlig C, Berard 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.
41. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG (2008): VIDAZA® 25 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Injektionssuspension; Fachinformation. Stand: November 2023 [Zugriff: 06.01.2026]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
42. Janssen-Cilag International NV (2012): Dacogen® 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation. Stand: Juni 2021 [Zugriff: 06.01.2026]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
43. Otsuka Pharmaceutical Netherlands B. V. (2023): Inaqovi® 35 mg/100 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: Juni 2026 [Zugriff: 03.07.2026]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
44. 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: 15.08.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4705/2021-02-18_AM-RL-XII_Glasdegib_D-565_BAnz.pdf.
45. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2021): Tragende Gründe zum 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 (AML), Kombination mit Cytarabin (LDAC)). [Zugriff: 15.08.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7314/2021-02-18_AM-RL-XII_Glasdegib_D-565_TrG.pdf.

46. 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.
47. Löwenberg B, Zittoun R, Kerkhofs H, Jehn U, Abels J, Debusscher L, et al. (1989): On the value of intensive remission-induction chemotherapy in elderly patients of 65+ years with acute myeloid leukemia: a randomized phase III study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Leukemia Group. *J Clin Oncol*; 7(9):1268–74.
48. Pulsoni A, Pagano L, Latagliata R, Casini M, Cerri R, Crugnola M, et al. (2004): Survival of elderly patients with acute myeloid leukemia. *Haematologica*; 89(3):296–302.
49. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO) (2015): Portkatheter. [Zugriff: 18.11.2025]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia-p/guidelines/portkatheter/@guideline/html/index.html>.
50. Haeder L, Jähne J (2013): Indikation, Technik und Komplikationen der Portimplantation. *Chirurg*; 84(7):572–9.
51. Ivziku D, Gualandi R, Pesce F, De Benedictis A, Tartaglini 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.
52. 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. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*; 22(3):e185–e98.
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. *Leuk Res*; 39(5):520–4.
54. Robert Koch Institut (RKI) (2025): Krebs in Deutschland für 2021 – 2023. [Zugriff: 09.01.2026]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_2025.pdf?blob=publicationFile.
55. Juliusson G, Lazarevic V, Hörstedt AS, Hagberg O, Höglund M (2012): Acute myeloid leukemia in the real world: why population-based registries are needed. *Blood*; 119(17):3890–9.
56. Bell JA, Galaznik A, Farrelly E, Blazer M, Murty S, Ogbonnaya A, et al. (2018): Economic burden of elderly patients with acute myeloid leukemia treated in routine clinical care in the United States. *Leuk Res*; 71:27–33.
57. Kapitza J, Bernhardt L, Lücke F, Sedlmeier A, Einwag T, Maurer J, et al. (2025): No Car, no Care? Assessing Transportation-Related Barriers to Specialized Oncology in Rural Germany. [Zugriff: 19.05.2026]. URL: <https://www.medrxiv.org/content/medrxiv/early/2025/11/27/2025.11.26.25339657.full.pdf>.
58. Rolston KVI (2015): Kapitel 1: Infections in Patients with Acute Leukemia. In: *Infections in Hematology*; Springer-Verlag Berlin Heidelberg:S3-23.
59. 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.

60. 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. J Natl Compr Canc Netw; 14(7):882–913.
61. 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.
62. Kretschmer L, Bücklein V, Subklewe M, Röllig C (2024): Effektiver und vielfältiger: Optionen für die nicht intensive Krankheitskontrolle bei unfitten AML-Patienten. Trillium Krebsmedizin; 33(6):406–11.
63. Baden D, Wolgast N, Altrock PM, Steinhäuser S, Voran J, Beder T, et al. (2025): Supplements to: Epidemiology, survival, and treatment of acute myeloid and lymphoblastic leukaemia in Germany: a nationwide population-based registry analysis. Lancet Reg Health Eur; 59:101503.
64. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2021): IQWiG-Berichte – Nr. 1201: Venetoclax (akute myeloische Leukämie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. [Zugriff: 20.03.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4875/2021-06-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Venetoclax_D-696.pdf.
65. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2024): IQWiG-Berichte – Nr. 1798: Decitabin/Cedazuridin (akute myeloische Leukämie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. [Zugriff: 20.03.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7553/2024-03-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Decitabin-Cedazuridin_D-1030.pdf.
66. Juliusson G, Hagberg O, Lazarevic VL, Ölander E, Antunovic P, Cammenga J, et al. (2019): Improved survival of men 50 to 75 years old with acute myeloid leukemia over a 20-year period. Blood; 134(18):1558–61.
67. Griffiths EA, Carraway HE, Chandhok NS, Prebet T (2020): Advances in non-intensive chemotherapy treatment options for adults diagnosed with acute myeloid leukemia. Leuk Res; 91:106339.
68. 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.
69. Mai C, Blin N, Deniau S, Voute M, De Buhren B, Yilmaz M (2024): Real-World treatment of newly diagnosed patients with acute myeloid leukemia and aged between 60 and 75 years: analysis of key drivers for chemotherapy selection in France and Germany. [Zugriff: 20.03.2026]. URL: [https://www.valueinhealthjournal.com/article/S1098-3015\(24\)04180-9/pdf](https://www.valueinhealthjournal.com/article/S1098-3015(24)04180-9/pdf).
70. Acker F, Chromik J, Tiedjen E, Wolf S, Vischedyk JB, Makowka P, et al. (2024): Real-world effectiveness of first-line azacitidine or decitabine with or without venetoclax in acute myeloid leukemia patients unfit for intensive therapy. Eur J Haematol; 113(5):623–30.
71. Bundesamt für Soziale Sicherung (BAS) (Stand: 12.01.2026): GKV-Ausgabenprofile nach Alter, Geschlecht und Hauptleistungsbereichen, 1996-2024. [Zugriff: 23.03.2026]. URL: <https://www.bundesamtsozialesicherung.de/de/themen/risikostrukturausgleich/datenzusammenstellungen-und-auswertungen/>.

72. Statistisches Bundesamt (DESTATIS) (2026): Fortschreibung des Bevölkerungsstandes Deutschland: Stichtag 31.12.2024 (Code 12411-0005). [Zugriff: 23.03.2026]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/datenbank/online/statistic/12411/table/12411-0005>.
73. Statistisches Bundesamt (DESTATIS) (2026): Vorausberechneter Bevölkerungsstand Deutschland: Basis 31.12.2024 (Code 12421-0001). [Zugriff: 27.03.2026]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/datenbank/online/statistic/12421/table/12421-0001/search/s/JTIyYmV2JUMzJUI2bGtlnVuZ3N2b3JhdXNiZXJlY2hudW5nJTIy>.

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 3-25 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind in den entsprechenden Abschnitten von Modul 3 sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien/Therapieoptionen anzugeben. Dies schließt auch Angaben zur zulassungsüberschreitenden Anwendung von Arzneimitteln ein, sofern diese ausnahmsweise als zweckmäßige Vergleichstherapie oder Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestimmt wurden.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 an, nach welchem Behandlungsmodus (zum Beispiel kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr** und die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen an. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung. 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 beziehungsweise 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, zum Beispiel 12 Wochen versus 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, zum Beispiel 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, zum Beispiel maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr. Sofern als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt worden ist, sind die Angaben zum Behandlungsmodus anhand geeigneter Quellen zu begründen. Die Behandlung ist in diesen Fällen grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen. Ausnahmen sind zu begründen.

Tabelle 3-16: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapien)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel					
Decitabin/ Cedazuridin (Inaqovi®) + Venetoclax	Unfitte ^a erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter AML, bei denen eine Kombinationstherapie mit Venetoclax möglich ist	Decitabin/ Cedazuridin Zyklisch: 1 × täglich oral an Tag 1–5 eines 28-Tage Zyklus	13	5	65
		Venetoclax Kontinuierlich: 1 × täglich oral	365	1	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Decitabin + Venetoclax	Unfitte ^a erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter AML, bei denen eine Kombinationstherapie mit Venetoclax möglich ist	Decitabin Zyklisch: 1 × täglich intravenös an Tag 1–5 eines 28-Tage Zyklus	13	5	65
		Venetoclax Kontinuierlich: 1 × täglich oral	365	1	365
Azacitidin + Venetoclax	Unfitte ^a erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter AML, bei denen eine Kombinationstherapie mit Venetoclax möglich ist	Azacitidin Zyklisch: 1 × täglich subkutan an Tag 1–7 eines 28-Tage Zyklus	13	7	91
		Venetoclax Kontinuierlich: 1 × täglich oral	365	1	365

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)
Azacitidin + Ivosidenib	Unfitte ^a erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter AML und einer <i>IDH1</i> -Mutation, bei denen eine Kombinations-therapie mit Venetoclax möglich ist	Azacitidin Zyklisch: 1 × täglich subkutan an Tag 1–7 eines 28-Tage Zyklus	13	7	91
		Ivosidenib Kontinuierlich: 1 × täglich oral	365	1	365
<p>Wenn eine Behandlung länger als ein Jahr, aber nicht dauerhaft durchgeführt werden muss und sich die Behandlung zwischen den Jahren unterscheidet, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Angaben dann pro Patient sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer zu jeder Patientengruppe erfolgen.</p> <p>a: Patienten, für die eine Standard-Induktionstherapie nicht in Frage kommt.</p> <p>AML: Akute Myeloische Leukämie; <i>IDH1</i>: Isocitrat-Dehydrogenase-1</p>					

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben in Tabelle 3-16 zum Behandlungsmodus basieren auf den Dosierungsempfehlungen der Fachinformationen des zu bewertenden Arzneimittels sowie der zVT [1-3].

Angaben zum Behandlungsmodus des zu bewertenden Arzneimittels

Decitabin/ Cedazuridin (Inaqovi[®]) in Kombination mit Venetoclax ist als Kombinations-therapie zur Behandlung unfitter erwachsener Patienten mit neu diagnostizierter AML, bei denen eine Behandlung mit Venetoclax möglich ist, indiziert.

Decitabin/ Cedazuridin (Inaqovi[®])

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.

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/ Cedazuridin (Inaqovi[®]) an jeweils fünf aufeinanderfolgenden Behandlungstagen pro Zyklus verabreicht wird (= 13 Behandlungen × fünf Behandlungstage). Basierend auf dieser Angabe ergeben sich pro Jahr 65 Behandlungen mit Decitabin/ Cedazuridin (Inaqovi[®]) [1].

Venetoclax

Entsprechend der Fachinformation wird Venetoclax einmal täglich als orale Gabe bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizität gegeben. Bei kontinuierlichen Dauertherapien ohne maximale Therapiedauer wird entsprechend dem Vorgehen des G-BA die Behandlungsdauer rechnerisch auf ein Jahr (365 Tage) standardisiert. Die Behandlungsdauer je Behandlung beträgt einen Tag. Folglich ergeben sich pro Jahr 365 Behandlungen mit Venetoclax [2].

Angaben zum Behandlungsmodus der zVT***Decitabin + Venetoclax***

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. 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). Basierend auf dieser Angabe ergeben sich pro Jahr 65 Behandlungen mit Decitabin [2].

Der Behandlungsmodus von Venetoclax in Kombination mit Decitabin entspricht dem Behandlungsmodus von Venetoclax in Kombination mit Decitabin/ Cedazuridin (Inaqovi®).

Azacitidin + Venetoclax

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. 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). Basierend auf dieser Angabe ergeben sich pro Jahr 91 Behandlungen mit Azacitidin [2].

Der Behandlungsmodus von Venetoclax in Kombination mit Azacitidin entspricht dem Behandlungsmodus von Venetoclax in Kombination mit Decitabin/ Cedazuridin (Inaqovi®).

Azacitidin + Ivosidenib

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

Entsprechend der Fachinformation wird Ivosidenib einmal täglich als orale Gabe bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizität gegeben.

Bei kontinuierlichen Dauertherapien ohne maximale Therapiedauer wird entsprechend dem Vorgehen des G-BA die Behandlungsdauer rechnerisch auf ein Jahr (365 Tage) standardisiert. Die Behandlungsdauer je Behandlung beträgt einen Tag. Folglich ergeben sich pro Jahr 365 Behandlungen mit Ivosidenib pro Jahr [3].

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 (zum Beispiel mg) gemäß der in der Fachinformation empfohlenen Dosis, falls erforderlich als Spanne, an. Wenn sich der Fachinformation keine Angaben zum Verbrauch entnehmen lassen oder sofern als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt worden ist, sind die gewählten Angaben anhand einer geeigneten Quelle zu begründen. Berücksichtigen Sie auch gegebenenfalls entstehenden Verwurf (unvermeidbarer Verwurf pro Gabe; Verwurf infolge einer begrenzten Behandlungsdauer). 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 beziehungsweise Patienten-Gruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Decitabin/ Cedazuridin (Inaqovi®) + Venetoclax		65	Decitabin/ Cedazuridin 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 Decitabin / Cedazuridin

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patienten-Gruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
	Unfitte ^a erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter AML, bei denen eine Kombinations-therapie mit Venetoclax möglich ist	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
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Decitabin + Venetoclax	Unfitte ^a erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter AML, bei denen eine Kombinations-therapie mit Venetoclax möglich ist	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
		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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patienten-Gruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Azacitidin + Venetoclax	Unfitte ^a erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter AML, bei denen eine Kombinations-therapie mit Venetoclax möglich ist	91	Azacitidin 75 mg/m² 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
		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
Azacitidin + Ivosidenib	Unfitte ^a erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter AML und einer <i>IDH1</i> -Mutation, bei denen eine Kombinations-therapie mit Venetoclax möglich ist	91	Azacitidin 75 mg/m² 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
		365	Ivosidenib 500 mg 1 × täglich oral	182,500.00 mg ≅ 730 FTA à 250 mg Ivosidenib

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von der Körperoberfläche (KOF) werden gemäß dem Vorgehen des G-BA die durchschnittlichen Körpermaße gemäß der Ergebnisse zum Mikrozensus des Statistischen Bundesamtes für das Jahr 2021 zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 77,7 kg) [4]. Entsprechend resultiert für die KOF [m²] ein Wert von 1,91 m².

a: Patienten, für die eine Standard-Induktionstherapie nicht in Frage kommt.

AML: Akute Myeloische Leukämie; DSF: Durchstechflasche; FTA: Filmtablette; *IDH1*: Isocitrat-Dehydrogenase-1; KOF: Körperoberfläche

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie gegebenenfalls Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (zum Beispiel IU, 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.

Die Berechnung der KOF erfolgt anhand der folgenden Formel nach Du Bois und Du Bois [5]:

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

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 [1].

Venetoclax

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 [2].

Angaben zum Verbrauch der zVT

Decitabin + Venetoclax

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 [2].

Der Jahresdurchschnittsverbrauch von Venetoclax in Kombination mit Decitabin entspricht dem Jahresdurchschnittsverbrauch von Venetoclax in Kombination mit Decitabin/ Cedazuridin (Inaqovi®).

Azacitidin + 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 [2].

Der Jahresdurchschnittsverbrauch von Venetoclax in Kombination mit Azacitidin entspricht dem Jahresdurchschnittsverbrauch von Venetoclax in Kombination mit Decitabin/ Cedazuridin (Inaqovi®).

Azacitidin + Ivosidenib

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

Entsprechend der Fachinformation wird je Behandlungstag eine Filmtablette mit 500 mg Ivosidenib oral gegeben. Bezogen auf ein Jahr entspricht dies 730 Filmtabletten und 182.500 mg Ivosidenib [3].

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. Bei Festbeträgen mit generischem Wettbewerb sind zusätzlich zum Apothekenrabatt nach § 130 SGB V Herstellerrabatte nach § 130a SGB V abzuziehen, die auf Basis der Festbeträge berechnet wurden. 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 (zum Beispiel 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 PZN: 18827326 AVP: 3.814,30 €	3.597,99 € [1,77 € ^a ; 214,54 € ^b]

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (zum Beispiel 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
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Venetoclax	VENCLYXTO 100 mg Filmtabletten 112 St 100 mg PZN: 12448817 AVP: 5.926,31 €	5.924,54 € [1,77 € ^a ; 0,00 € ^b]
Decitabin	DACOGEN 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 1 St 50 mg PZN: 9781192 AVP: 1.242,38 €	1.172,45 € [1,77 € ^a ; 68,16 € ^b]
Azactidin	AZACITIDIN Tillomed 25 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Injektionssuspension 100 mg Durchstechflasche 1 St 100 mg PZN: 17179285 AVP: 199,69 €	188,98 € [1,77 € ^a ; 8,94 € ^b]
Ivosidenib	TIBSOVO 250 mg Filmtabletten 60 St 250 mg PZN: 18503055 AVP: 13.036,43 €	13.034,66 € [1,77 € ^a ; 0,00 € ^b]
Stand Lauer Taxe: 01.05.2026 a: Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 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.

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 01.05.2026 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:

- Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 SGB V (1,77 € 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, Applikationsform 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.

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

In diesem Abschnitt werden in Tabelle 3-19 die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und für die zVT basierend auf den dargestellten Angaben zum Jahresverbrauch aus Tabelle 3-17 und den jeweiligen Kosten aus Tabelle 3-18 ermittelt. Die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr berechnen sich dabei aus den Kosten pro Packung (nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Abschläge) multipliziert mit dem Jahresdurchschnittsverbrauch in Packungen. Der Jahresdurchschnittsverbrauch in Packungen ergibt sich aus dem Jahresverbrauch in Einheiten dividiert durch die Anzahl an jeweiligen Einheiten pro Packung. Zur Kalkulation der Jahrestherapiekosten wurde jeweils die Packung, die den Verbrauch am kostengünstigsten realisiert, herangezogen.

Tabelle 3-19: Arzneimittelposten 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 ^a	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient ^b	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel				
Decitabin/ Cedazuridin (Inaqovi®) + Venetoclax	Decitabin/ Cedazuridin (Inaqovi®)	3.597,99 €	65 FTA ≙ 13 Packungen	46.773,87 €
	Venetoclax	5.924,54 €	1.455 FTA ≙ 12,99 Packungen	76.966,12 €
	Arzneimittelkosten Decitabin/ Cedazuridin (Inaqovi®) + Venetoclax			123.739,99 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Decitabin + Venetoclax	Decitabin	1.172,45 €	65 DSF ≙ 65 Packungen	76.209,25 €
	Venetoclax	5.924,54 €	1.455 FTA ≙ 12,99 Packungen	76.966,12 €
	Arzneimittelkosten Decitabin + Venetoclax			153.175,37 €
Azacitidin + Venetoclax	Azacitidin	188,98 €	182 DSF ≙ 182 Packungen	34.394,36 €
	Venetoclax	5.924,54 €	1.455 FTA ≙ 12,99 Packungen	76.966,12 €
	Arzneimittelkosten Azacitidin + Venetoclax			111.360,48 €
Azacitidin + Ivosidenib	Azacitidin	188,98 €	182 DSF ≙ 182 Packungen	34.394,36 €
	Ivosidenib	13.034,66 €	730 FTA ≙ 12,17 Packungen	158.588,36 €
	Arzneimittelkosten Azacitidin + Ivosidenib			192.982,72 €
Stand Lauer Taxe: 01.05.2026				
Der Jahresdurchschnittsverbrauch in Packungen wird hier als gerundeter Wert angegeben. Da es sich um kontinuierliche Dauertherapien handelt, erfolgt die Berechnung der Jahrestherapiekosten jedoch mit ungerundeten Werten.				
a: Vgl. Tabelle 3-18				
b: Vgl. Tabelle 3-17				
DSF: Durchstechflasche; FTA: Filmtablette; SGB: Sozialgesetzbuch				

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Sofern bei der Anwendung der jeweiligen Therapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Kosten bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen entstehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen darzustellen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Gemäß Fachinformation lediglich empfohlene Leistungen sind nicht als notwendige Leistungen anzusehen. Ist eine zweckmäßige Vergleichstherapie definiert, so sind ausschließlich diejenigen Leistungen zu berücksichtigen, die sich zwischen der zu bewertenden Therapie und der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterscheiden.

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. Fügen Sie für jede Therapie, jede Population beziehungsweise 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 beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus et cetera	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Decitabin/ Cedazuridin (Inaqovi®) + Venetoclax	Unfitte ^a erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter AML, bei denen eine Kombinationstherapie mit Venetoclax möglich ist	Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.		

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus et cetera	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Decitabin + Venetoclax	Unfitte ^a erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter AML, bei denen eine Kombinationstherapie mit Venetoclax möglich ist	Decitabin Infusion, Dauer mind. 60 Minuten	1	65
		Venetoclax Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.		
Azacitidin + Venetoclax	Unfitte ^a erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter AML, bei denen eine Kombinationstherapie mit Venetoclax möglich ist	Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.		
Azacitidin + Ivosidenib	Unfitte ^a erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter AML und einer <i>IDH1</i> -Mutation, bei denen eine Kombinationstherapie mit Venetoclax möglich ist	Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.		
a: Patienten, für die eine Standard-Induktionstherapie nicht in Frage kommt. AML: Akute Myeloische Leukämie; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; <i>IDH1</i> : Isocitrat-Dehydrogenase-1				

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.

Die Behandlung mit Decitabin geht mit zusätzlichen notwendigen GKV-Leistungen einher, die zu den Arzneimittelkosten hinzugerechnet werden. Diese zusätzlich erforderlichen Leistungen sowie deren zugehörige Gebührenordnungspositionen (GOP) gemäß des Einheitlichen Bewertungsmaßstabes (EBM) sind nachfolgend aufgeführt:

Angaben zu zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen des zu bewertenden Arzneimittels

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

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

Angaben zu zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen der zVT

Decitabin + Venetoclax

Decitabin wird als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von einer Stunde gegeben. Daher fallen Kosten für die Verabreichung intravenöser Infusionen (EBM-Ziffer 02101) an [6].

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

Azacitidin + Venetoclax

Für die subkutane Gabe von Azacitidin fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.

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

Azacitidin + Ivosidenib

Für die subkutane Gabe von Azacitidin fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.

Für die orale Gabe von Ivosidenib fallen keine zusätzlich notwendigen 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
Infusion, Dauer mind. 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	21,02 €
EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung	

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

Die in Tabelle 3-21 aufgeführten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden aus der Fachinformation von Decitabin abgeleitet [7]. Die entsprechenden Kosten pro Leistung wurden basierend auf den GOP des EBM mit Stand vom 2. Quartal 2026 beziffert [6].

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 beziehungsweise 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 beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel			
Decitabin/ Cedazuridin (Inaqovi®) + Venetoclax	Unfitte ^a erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter AML, bei denen eine Kombinationstherapie mit Venetoclax möglich ist	Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.	
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Decitabin + Venetoclax	Unfitte ^a erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter AML, bei denen eine Kombinationstherapie mit Venetoclax möglich ist	Decitabin Infusion, Dauer mind. 60 Minuten Venetoclax Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an	Decitabin 1.366,30 € Venetoclax -
Azacitidin + Venetoclax	Unfitte ^a erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter AML, bei denen eine Kombinationstherapie mit Venetoclax möglich ist	Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.	

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Azacitidin + Ivosidenib	Unfitte ^a erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter AML und einer <i>IDH1</i> -Mutation, bei denen eine Kombinations-therapie mit Venetoclax möglich ist	Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.	
a: Patienten, für die eine Standard-Induktionschemotherapie nicht in Frage kommt. AML: Akute Myeloische Leukämie; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; <i>IDH1</i> : Isocitrat-Dehydrogenase-1			

Angaben zu 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 [7, 8]. 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 €
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung Quelle: Anlage 3 „Preisbildung für parenterale Lösungen“ der Hilfstaxe [9]	

Tabelle 3-24 Sonstige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel

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 [®]) + Venetoclax	Es fallen keine sonstigen GKV-Leistungen an.		

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
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Decitabin + Venetoclax	Decitabin 100,00 €	Decitabin 65	Decitabin 6.500,00 €
	Venetoclax -	Venetoclax -	Venetoclax -
Azacitidin + Venetoclax	Azacitidin 100,00 €	Azacitidin 91	Azacitidin 9.100,00 €
	Venetoclax -	Venetoclax -	Venetoclax -
Azacitidin + Ivosidenib	Azacitidin 100,00 €	Azacitidin 91	Azacitidin 9.100,00 €
	Ivosidenib -	Ivosidenib -	Ivosidenib -
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung			

Die in Tabelle 3-23 und Tabelle 3-24 gelisteten sonstigen GKV-Leistungen wurden der Anlage 3 „Preisbildung für parenterale Lösungen“ der Hilfstaxe (Stand: 01.11.2025) entnommen [9].

Sonstige GKV-Leistungen des zu bewertenden Arzneimittels

Decitabin/ Cedazuridin (Inaqovi®) + Venetoclax

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

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

Decitabin + Venetoclax

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 [7]: 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 6.500,00 €.

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

Azacitidin + Venetoclax

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 [8]. 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 9.100,00 €.

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

Azacitidin + Ivosidenib

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

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

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 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie. Weisen Sie dabei bitte auch die Arzneimittelposten 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 beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit, variierende Behandlungsdauern sowie variierende Verbräuche pro Gabe 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 beziehungsweise Patienten-Gruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in Euro	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Decitabin / Cedazuridin (Inaqovi®) + Venetoclax	Unfitte ^a erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter AML, bei denen eine Kombinations-therapie mit Venetoclax möglich ist	Decitabin/ Cedazuridin (Inaqovi®) 46.773,87 €	Decitabin/ Cedazuridin (Inaqovi®) -	Decitabin/ Cedazuridin (Inaqovi®) -	123.739,99 €
		Venetoclax 76.966,12 €	Venetoclax -	Venetoclax -	
		Insgesamt 123.739,99 €	Insgesamt -	Insgesamt -	
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Decitabin + Venetoclax	Unfitte ^a erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter AML, bei denen eine Kombinations-therapie mit Venetoclax möglich ist	Decitabin 76.209,25 €	Decitabin 1.366,30 €	Decitabin 6.500,00 €	161.041,67 €
		Venetoclax 76.966,12 €	Venetoclax -	Venetoclax -	
		Insgesamt 153.175,37 €	Insgesamt 1.366,30 €	Insgesamt 6.500,00 €	
Azacitidin + Venetoclax	Unfitte ^a erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter AML, bei denen eine Kombinations-therapie mit Venetoclax möglich ist	Azacitidin 34.394,36 €	Azacitidin -	Azacitidin 9.100,00 €	120.460,48 €
		Venetoclax 76.966,12 €	Venetoclax -	Venetoclax -	
		Insgesamt 111.360,48 €	Insgesamt -	Insgesamt -	

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patienten-Gruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in Euro	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Azacitidin + Ivosidenib	Unfitte ^a erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter AML und einer <i>IDH1</i> -Mutation, bei denen eine Kombinations-therapie mit Venetoclax möglich ist	Azacitidin 34.394,36 €	Azacitidin -	Azacitidin 9.100,00 €	202.082,72 €
		Ivosidenib 158.588,36 €	Ivosidenib -	Ivosidenib -	
		Insgesamt 192.982,72 €	Insgesamt -	Insgesamt 9.100,00 €	
a: Patienten, für die eine Standard-Induktionstherapie nicht in Frage kommt. AML: Akute Myeloische Leukämie; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; <i>IDH1</i> : Isocitrat-Dehydrogenase-1					

Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten in Tabelle 3-25 wurden die Tabelle 3-17 in dargestellten Packungen pro Jahr mit den in Tabelle 3-18 dargestellten Kosten pro Packung multipliziert.

Wie in Tabelle 3-22 dargestellt, fallen für die zVT gemäß GOP zusätzliche Kosten für die Gabe einer Infusion an: Für Decitabin betragen die zusätzlichen jährlichen Behandlungskosten 1.366,30 €. Zusätzlich fallen für die zVT, wie in Tabelle 3-24 dargestellt, Zuschläge für die Herstellung zytostatikahaltiger parenteraler Zubereitungen an. Hieraus ergeben sich sonstige jährliche Behandlungskosten von 6.500 € für Decitabin bzw. 9.100 € für Azacitidin. Aufgrund der oralen Gabe der Fixkombination Decitabin/ Cedazuridin (Inaqovi[®]) werden zusätzlich notwendige und sonstige Kosten bei dem zu bewertenden Arzneimittel eingespart.

Inaqovi[®] ist 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 einem onkologischen Zentrum erforderlich. Wie in Tabelle 3-16 dargestellt, fallen für die zVT Decitabin 65 Behandlungstage und für Azacitidin 91 Behandlungstage pro Patient und Jahr an, an denen sich der Patient in 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 [10]. Der Bereich der Fahrtkosten zählt mit durchschnittlichen Veränderungsraten von 7,6 % in den letzten zehn Jahren zu den Kostentreibern in der GKV. Im Jahr 2025 lag die Steigerungsrate bei knapp 9 % [11]. Analysen von Taxidiensten zeigen, dass bei einem Budget von maximal

100 € für die Hin- und Rückfahrt nur 45,9 % der Patienten das nächstgelegene Zentrum erreichen können und diese Erreichbarkeit bei Budgets zwischen 200 € und 300 € auf etwa 71 % bis 87,5 % ansteigt. Für die Gabe von Decitabin ergeben sich hieraus zusätzliche Fahrtkosten von jährlich bis zu 19.500 €. Für Azacitidin lassen sich zusätzliche Fahrtkosten von jährlich bis zu 27.300 € verzeichnen. Die Kosten variieren je nach Entfernung, gewähltem Verkehrsmittel und individueller Inanspruchnahme [12].

Insgesamt sind bei der Gesamtbetrachtung des zu bewertenden Arzneimittels die patientenindividuellen Vorteile der Behandlungsoption im häuslichen Umfeld zu berücksichtigen. Außerdem sind die damit verbundenen Einsparungen relevant. Diese ergeben sich zum einen daraus, dass keine zusätzlichen Kosten durch die Gabe einer Infusion entstehen (bei Decitabin 1.366,30 € pro Patient und Jahr, entsprechend Tabelle 3-22). Außerdem ergeben sich Einsparungen durch den Wegfall der Herstellung zytostatikahaltiger parenteraler Zubereitungen (6.500 € bzw. 9.100 € pro Patient und Jahr, entsprechend Tabelle 3-24). Zusätzlich entfallen Fahrtkosten zu einem onkologischen Zentrum (19.500 € bzw. 27.300 € pro Patient und Jahr).

Gegenüber der zVT Decitabin + Venetoclax lässt sich pro Patient somit ein jährliches Einsparpotenzial von 7.866,30 €–27.366,30 € verzeichnen. Gegenüber der zVT Azacitidin + Venetoclax sowie Azacitidin + Ivosidenib beläuft sich das jährliche Einsparpotenzial pro Patient auf 9.100 €–36.400 €.

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland, 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. 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].

Auch die Anwendung von Venclyxto® ist kontraindiziert bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile [2]. Des Weiteren soll Venetoclax nicht gleichzeitig mit Johanniskraut-haltigen Zubereitungen angewendet werden [2].

Zielpopulation und Patientenpräferenz

Die Angaben zur Zielpopulation in Abschnitt 3.2.4 (741–1.851 Patienten in der GKV) stellen das theoretische maximale Patientenpotenzial für die gemeinsame orale Gabe von Decitabin/ Cedazuridin als Fixkombination in Kombination mit Venetoclax dar. Es ist jedoch nicht davon auszugehen, dass alle unfitten Patienten, bei denen eine Kombinationstherapie mit Decitabin/ Cedazuridin + Venetoclax möglich wäre, diese tatsächlich auch erhalten. Es besteht die Annahme, dass Patienten der Zielpopulation anteilig auch künftig mit Azacitidin + Ivosidenib (bei Vorliegen einer *IDH1*-Mutation) oder einer Venetoclax-basierten Kombinationstherapie mit einer herkömmlichen, parenteral zu verabreichenden HMA behandelt werden.

Patientenpräferenzstudien unterstreichen den Mehrwert eines rein oralen Therapieregimes und zeigen, dass ein überwiegender Teil der Patienten eine orale Applikationsform gegenüber einer intravenösen oder subkutanen Applikationsform bevorzugen würde. Als einer der Hauptgründe hierfür wird genannt, dass bei einer oralen Applikationsform 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 einer Versorgungseinrichtung sicherer fühlen und daher ihre Behandlung nicht zu Hause erhalten wollen [15].

Vor diesem Hintergrund, wie auch unter Berücksichtigung von Patienten mit *IDH1*-Mutation, ist nicht davon auszugehen, dass die Decitabin/ Cedazuridin + Venetoclax Kombinations-therapie in der Zielpopulation eine maximale Marktdurchdringung erreichen wird.

Ambulanter/stationärer Sektor

Da die Behandlung mit der oralen Fixkombination Decitabin/ Cedazuridin in Kombination mit Venetoclax überwiegend 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. Es ergeben sich keine Änderungen für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten.

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 beziehungsweise Quellen, die über die Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und gegebenenfalls zu diskutieren. Neben Fachinformationen sind vorrangig evidenzbasierte Leitlinien beziehungsweise diesen zugrunde liegende Studien geeignete Quellen. 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 beziehungsweise Publikationen berücksichtigt beziehungsweise aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Recherche 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 Recherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Recherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Die Angaben zur Behandlungsdauer und zum Verbrauch wurden jeweils den Fachinformationen von Inaqovi[®], Venclyxto[®] und Tibsovo[®] entnommen [1-3].

Für die Ermittlung der Kosten für die GKV pro Packung wurde jeweils der AVP abzüglich gesetzlich vorgeschriebener Rabatte nach § 130 Abs. 1 SGB V und nach § 130a SGB V herangezogen. Sämtliche Informationen zu Preisen und berücksichtigten Abschlägen wurden der Lauer-Taxe mit Stand vom 01.05.2026 entnommen.

Die Angaben im Abschnitt zu den Jahrestherapiekosten (siehe Abschnitt 3.3.5) resultieren aus der Zusammenführung der Informationen aus den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4.

Die Angaben zu zusätzlichen GKV-Leistungen wurden jeweils den aktuell gültigen Fachinformationen entnommen [1-3, 7, 8]. Die entsprechenden Kosten pro Leistung wurden basierend auf den GOP des EBM mit Stand vom 2. Quartal 2026 beziffert [6]. 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 01.11.2025 entnommen [9].

Angaben zu den Versorgungsanteilen beruhen auf den Fachinformationen von Inaqovi[®] und Venclyxto[®] sowie einer Zusammenführung der Informationen zum therapeutischen Bedarf (siehe Abschnitt 3.2.2) und zur Zielpopulation (siehe Abschnitt 3.2.4) [1].

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel 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 (zum Beispiel 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: Juni 2026 [Zugriff: 03.07.2026]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG (2016): Venclyxto® 10 mg, 50 mg, 100 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: Juli 2025 [Zugriff: 05.01.2026]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
3. Les Laboratoires Servier (2023): Tibsovo® 250 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: Februar 2026 [Zugriff: 30.03.2026]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
4. Statistisches Bundesamt (DESTATIS) (2025): Körpermaße der Bevölkerung nach Altersgruppen 2021. [Zugriff: 13.03.2026]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/koerpermasse-insgesamt.html?nn=210456>.
5. Du Bois D, Du Bois EF (1989): A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. Nutrition; 5(5):303–11.
6. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) (2026): Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) Stand: 2. Quartal 2026. [Zugriff: 22.04.2026]. URL: <https://www.kbv.de/documents/praxis/abrechnung/ebm/2026-2-ebm.pdf>.
7. Janssen-Cilag International NV (2012): Dacogen® 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation. Stand: Juni 2021 [Zugriff: 06.01.2026]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
8. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG (2008): VIDAZA® 25 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Injektionssuspension; Fachinformation. Stand: November 2023 [Zugriff: 06.01.2026]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
9. Spitzenverband Bund der Krankenkassen (GKV-SV) (2025): Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen [Zugriff: 30.04.2026]. URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertrage/hilfstaxe/Rechtlich_unverbindliche_Lesefassung_Anlage_3_zur_Hilfstaxe_idF_3_9_Ergaenzungsvereinbarung_gueltig_ab_01.11.2025.pdf.
10. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2025): Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses Richtlinie über die Verordnung von Krankenfahrten, Krankentransportleistungen und Rettungsfahrten nach § 92 Absatz 1 Satz 2 Nummer 12 SGB V (Krankentransport-Richtlinie/KT-RL) [Zugriff: 06.03.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3867/KT-RL_2025-05-15_iK-2025-08-06.pdf.
11. Bundeskabinett (2026): Entwurf eines Gesetzes zur Stabilisierung der Beitragssätze in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV-Beitragssatzstabilisierungsgesetz) [Zugriff: 30.04.2026]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Gesetze_und_Verordnungen/GuV/G/GKV-Beitragssatzstabilisierungsgesetz_Kabinett.pdf.

12. Kapitza J, Bernhardt L, Lüke F, Sedlmeier A, Einwag T, Maurer J, et al. (2025): No Car, no Care? Assessing Transportation-Related Barriers to Specialized Oncology in Rural Germany. [Zugriff: 19.05.2026]. URL: <https://www.medrxiv.org/content/medrxiv/early/2025/11/27/2025.11.26.25339657.full.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 Prefer 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. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*; 22(3):e185–e98.
15. Delmas A, Batchelder L, Arora I, Bayet S, Bruhn D, Eberhardt A, et al. (2023): Exploring preferences of different modes of administration of hypomethylating agent treatments among patients with acute myeloid leukemia. *Front Oncol*; 13:1160966.

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 Juni 2026 [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

Monotherapie

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“).

In Kombination mit Venetoclax

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. Ein Fortsetzen der Behandlung für mindestens 4 Zyklen wird empfohlen, bis zur Krankheitsprogression oder dem Auftreten nicht akzeptabler Toxizität.

- 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“).
- Bei Patienten, die mit Venetoclax behandelt werden, kann ein Tumorlysesyndrom (TLS) auftreten. Weitere Informationen entnehmen Sie den Abschnitten 4.2, 4.4 und 4.8 der Fachinformation zu Venetoclax.
- Informationen zur Dosierung von Venetoclax finden Sie in Abschnitt 4.2 der Fachinformation zu Venetoclax.

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

Monotherapie

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 aktive Erkrankung vorliegt:

- 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.

Tabelle 3-26: Empfohlene Dosisverringeringe für Inaqovi® 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 vom Grad 3 oder höher sind gemäß geltender Therapierichtlinien vorzunehmen.

In Kombination mit Venetoclax

Das Blutbild muss bis zum Abklingen der Zytopenien häufig kontrolliert werden. Anpassungen und Aussetzen der Dosis hängen bei Zytopenien vom Remissionsstatus ab. Tag 1 der Inaqovi®-Behandlungszyklen sollte jeweils Tag 1 der Venetoclax-Anwendung entsprechen. In Zyklus 1 kann die Knochenmarksuntersuchung hinsichtlich Ansprechen bereits an Tag 22 durchgeführt werden. Bei ausbleibender Remission (Knochenmarkblasten < 5 %) sollte das Inaqovi®-Dosierungsschema nicht verzögert werden.

Hämatologische Nebenwirkungen

Vor Beginn der Inaqovi®-Behandlung und vor jedem Zyklus muss ein Differentialblutbild erstellt werden und es muss kontrolliert werden, bis sich die Neutrophilen- und Thrombozytenzahl auf Grad 1 oder 2 gebessert hat (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

- 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 erreichter Remission eintritt, muss die Behandlung mit Inaqovi® um bis zu weitere 2 Wochen aufgeschoben werden und eine Reduktion der Anzahl der Tage mit Inaqovi® pro Zyklus muss gemäß Tabelle 3-27 in Betracht gezogen werden.

Tabelle 3-27: Empfohlene Dosisverringerungen für Inaqovi® bei Nebenwirkungen

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

Anhaltende schwere Neutropenie und febrile Neutropenie erfordern eine unterstützende Behandlung (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation). Für Dosisanpassungen bei hämatologischen Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Venetoclax sind die Anweisungen in der Fachinformation zu Venetoclax einzuhalten.

Nicht-hämatologische Nebenwirkungen

Ab Zyklus 3 gelten für Verringerungen der Inaqovi®-Dosis bei nicht-hämatologischen Nebenwirkungen die Anweisungen in Tabelle 3-27. Für Dosisanpassungen bei nicht-hämatologischen Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Venetoclax sind die Anweisungen in der Fachinformation zu Venetoclax einzuhalten.

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 $[CrCl] \geq 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) wird keine Anpassung der Anfangsdosis empfohlen. Wegen der Möglichkeit einer Zunahme und Verstärkung von Nebenwirkungen müssen Patienten mit mittelschwerer Nierenfunktionsstörung ($CrCl$ 30 bis $59 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) überwacht werden. Inaqovi® wurde bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung ($CrCl$ 15 bis $29 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) oder terminaler Nierenerkrankung ($CrCl < 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) 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***Monotherapie und in Kombination mit Venetoclax***

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, darf Inaqovi® nicht zerkaut, zerdrückt oder zerbrochen werden. Inaqovi® ist ein zytotoxisches Arzneimittel. Hinweise zur ordnungsgemäßen Handhabung und Entsorgung, siehe Abschnitt 6.6 der Fachinformation.

In Kombination mit Venetoclax

Inaqovi® darf nicht gleichzeitig mit Venetoclax eingenommen werden. Die Anwendung von Inaqovi® und Venetoclax muss in einem Abstand von mindestens 2 Stunden erfolgen, da Venetoclax zusammen mit Nahrungsmitteln eingenommen werden muss. Weitere Informationen finden Sie in der Fachinformation zu Venetoclax.

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.

Tumorlysesyndrom

Für Patienten, die Venetoclax einnehmen, sind aufgrund des Risikos eines Tumorlysesyndroms (TLS) die weitergehenden Informationen in den Abschnitten 4.2, 4.4 und 4.8 der Fachinformation zu Venetoclax zu beachten.

Neutropenie

Unterstützende Behandlungen beinhalten die prophylaktische Gabe von Antibiotika und/oder unterstützenden Wachstumsfaktoren (z. B. G-CSF) bei Neutropenie nach geltenden Therapie-richtlinien. 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 Herzdekompensation 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 oder einer fettarmen, kalorienarmen 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 embryo-fetalen, 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.

Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Sichere Handhabung der Inaqovi® Filmdoublets

Die Handhabung der Inaqovi® Filmdoublets sollte gemäß den Leitlinien zur Handhabung zytotoxischer Arzneimittel erfolgen unter Beachtung der aktuellen lokalen Empfehlungen und/oder Vorschriften. Sofern der äußere Überzug der Doublette intakt ist, besteht kein Risiko beim Umgang mit Inaqovi® Filmdoublets. Inaqovi® Filmdoublets 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 EPAR des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Sofern Angaben zu den Bedingungen für das Inverkehrbringen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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.

Sofern Angaben zu den Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Für Inaqovi® liegen keine Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels vor [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.

3.4.4 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 EPAR veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Sofern Informationen zum Risk-Management-Plan im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 3-28: Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Routine-Risikominimierungsmaßnahmen	Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen
Wichtige identifizierte Risiken		
Keine		
Wichtige potentielle Risiken		
Keine		
Fehlende Informationen		
Anwendung bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung	Fachinformation Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.2 Gebrauchsinformation Abschnitt 2 Rezeptpflichtiges Arzneimittel	Keine – die aufgeführten Routine-Risikominimierungsmaßnahmen sind ausreichend, um die Sicherheitsbedenken des Arzneimittels zu kontrollieren
Anwendung bei Patienten mit mäßiger und schwerer Leberfunktionsstörung	Fachinformation Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.2 Gebrauchsinformation Abschnitt 2 Rezeptpflichtiges Arzneimittel	
Anwendung bei Patienten mit schwerer kardialer Erkrankung (z. B. unkontrollierter Angina pectoris oder schwerer kongestiver Herzinsuffizienz [NYHA III-IV])	Fachinformation Abschnitt 4.4 Gebrauchsinformation Abschnitt 2 Rezeptpflichtiges Arzneimittel	
EPAR: <i>European Public Assessment Report</i> ; NYHA: <i>New York Heart Association</i> Quellen: EPAR – Assessment report – Variation von Inaqovi® [3] EPAR – Product information von Inaqovi® [2] Fachinformation von Inaqovi® [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.

3.4.5 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 gegebenenfalls notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Sofern Informationen zu weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Es existieren keine über die in Abschnitt 3.4.1 bis 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.

Sofern Informationen zum Vorgehen der Informationsbeschaffung für die Abschnitte 3.4.2 bis 3.4.5 im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die Informationen wurden der Produktinformation und der Fachinformation von Inaqovi® sowie dem EPAR (Inaqovi: EPAR - Assessment report - Variation) zur Fixkombination Decitabin/ Cedazuridin (Inaqovi®) entnommen.

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel 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 (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

Sollten zu den Nachweisen aus dem EU-Dossier für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V in den Abschnitten 3.4.2 bis 3.4.5 Quellen im EU-Dossier hinterlegt sein, ist auf diese zu verweisen. Hierfür sind die Vorgaben zur Aufbereitung von Verweisen in Modul 5 in den Abschnitten 1.3 und 4.1 des Dokumentes zur Erstellung und Einreichung eines Dossiers (Anlage II.1) zu beachten.

1. Otsuka Pharmaceutical Netherlands B. V. (2023): Inaqovi® 35 mg/100 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: Juni 2026 [Zugriff: 03.07.2026]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. European Medicines Agency (EMA) (2026): Inaqovi: EPAR - Product information. [Zugriff: 03.07.2026]. URL: https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/inaqovi-epar-product-information_de.pdf.
3. European Medicines Agency (EMA) (2026): Inaqovi-VR-0000304730: EPAR - Assessment report - Variation. [Zugriff: 30.06.2026]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/inaqovi-vr-0000304730-epar-assessment-report-variation_en.pdf.

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des 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 3-29 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 gegebenenfalls 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 gegebenenfalls nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-29 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 3-29: 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 et cetera) 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).“ (Fachinformation, 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.“ (Fachinformation, Seite 4, 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.“ (Fachinformation, Seite 4, Abschnitt 4.4)	Ja

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann/sollte/soll/muss/ist et cetera) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
3	Management von Nebenwirkungen	„Anhaltende schwere Neutropenie und febrile Neutropenie erfordern eine unterstützende Behandlung (siehe Abschnitt 4.4).“ (Fachinformation, Seiten 2 und 3, Abschnitt 4.2)	Ja
		„Im Fall einer Verschlechterung der Leberfunktion sollten die Patienten sorgfältig überwacht werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).“ (Fachinformation, Seite 3, Abschnitt 4.2)	Nein, es handelt sich um eine Empfehlung
		„Wegen der Möglichkeit einer Zunahme und Verstärkung von Nebenwirkungen müssen Patienten mit mittelschwerer Nierenfunktionsstörung (CrCl 30 bis 59 ml/ min/ 1,73 m ²) überwacht werden.“ (Fachinformation, Seite 3, Abschnitt 4.2)	Ja
4	Dosisanpassung (Monotherapie)	„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“).“ (Fachinformation, 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 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.“ (Fachinformation, Seite 2, Abschnitt 4.2)	Ja
		<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 Dosisverringderung bestehen, sind weitere Dosisverringderungen gemäß der in Tabelle 1 aufgeführten Reihenfolge zu erwägen. • Je nach klinischer Notwendigkeit bleibt die Dosis bei anschließenden Zyklen gleich oder wird erhöht.“ (Fachinformation, Seite 2, Abschnitt 4.2) 	Ja

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann/sollte/soll/muss/ist et cetera) 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>„Bei Auftreten der folgenden nicht-hämatologischen Nebenwirkungen müssen anschließende Behandlungszyklen aufgeschoben und nach Abklingen mit der 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 Therapie-richtlinien vorzunehmen.“ (Fachinformation, Seite 2, Abschnitt 4.2)</p>	Ja
	Dosis-anpassung (Inaqovi® in Kombination mit Venetoclax)	<p>„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“).“ (Fachinformation, Seite 1, Abschnitt 4.2)</p>	Ja
		<p>„Anpassungen und Aussetzen der Dosis hängen bei Zytopenien vom Remissionsstatus ab. Tag 1 der Inaqovi-Behandlungszyklen sollte jeweils Tag 1 der Venetoclax-Anwendung entsprechen. In Zyklus 1 kann die Knochenmarksuntersuchung hinsichtlich Ansprechen bereits an Tag 22 durchgeführt werden. Bei ausbleibender Remission (Knochenmarkblasten < 5 %) sollte das Inaqovi-Dosierungsschema nicht verzögert werden.“ (Fachinformation, Seite 2, Abschnitt 4.2)</p>	Nein, es handelt sich um eine Empfehlung
		<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 erreichter Remission eintritt, muss die Behandlung mit Inaqovi um bis zu weitere 2 Wochen aufgeschoben werden und eine Reduktion der Anzahl der Tage mit Inaqovi pro Zyklus muss gemäß Tabelle 2 in Betracht gezogen werden.“ (Fachinformation, Seite 2, Abschnitt 4.2)</p>	Ja

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann/sollte/soll/muss/ist et cetera) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
		„Ab Zyklus 3 gelten für Verringerungen der Inaqovi-Dosis bei nicht-hämatologischen Nebenwirkungen die Anweisungen in Tabelle 2. Für Dosisanpassungen bei nicht-hämatologischen Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Venetoclax sind die Anweisungen in der Fachinformation zu Venetoclax einzuhalten.“ (Fachinformation, Seite 3, Abschnitt 4.2)	Ja
ALT: Alaninaminotransferase; ANC: <i>Absolute neutrophil count</i> (Absolute Neutrophilenzahl); AST: Aspartataminotransferase; CrCl: <i>Creatine clearance</i> (Kreatinin-Clearance); Diff-BB: Differentialblutbild; ONG: Obere Normalgrenze			

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Der Stand der Fachinformation der Fixkombination Decitabin/ Cedazuridin (Inaqovi®) ist Juni 2026 [1].

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-29, 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 3-29 bei.

Die Anwendung von Inaqovi® setzt gemäß Fachinformation ausschließlich regelhaft zwingend erforderliche Leistungen voraus, die gegenwärtig vom 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 31.03.2026 (Stand: 2. Quartal 2026) 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 Patientengruppen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die gegebenenfalls notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (zum Beispiel 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: 2. Quartal 2026) abgebildet werden [2].

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

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

1. Otsuka Pharmaceutical Netherlands B. V. (2023): Inaqovi® 35 mg/100 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: Juni 2026 [Zugriff: 03.07.2026]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) (2026): Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) Stand: 2. Quartal 2026. [Zugriff: 22.04.2026]. URL: <https://www.kbv.de/documents/praxis/abrechnung/ebm/2026-2-ebm.pdf>.

3.6 Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben

Für ab 1. Januar 2025 in Verkehr gebrachte Arzneimittel ist die Anzahl der Prüfungsteilnehmer an klinischen Prüfungen zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, und die Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer anzugeben.

Die Angaben dienen der Feststellung, ob die klinischen Prüfungen des zu bewertenden Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet zu einem relevanten Anteil im Geltungsbereich des SGB V durchgeführt wurden. Das ist der Fall, wenn der Anteil der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen des zu bewertenden Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, an der Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer mindestens fünf Prozent beträgt.

Es sind alle vom pharmazeutischen Unternehmer durchgeführten oder in Auftrag gegebenen Studien aufzuführen, welche nach § 35a Absatz 1 Satz 3 SGB V in Verbindung mit § 4 Absatz 6 AM-NutzenV als Teil des Nutzenbewertungsdossiers in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt werden.

Bezüglich der Zulassungsstudien sind alle Studien anzugeben, welche der Zulassungsbehörde in Abschnitt 2.7.3 (Summary of Clinical Efficacy) und 2.7.4 (Summary of Clinical Safety) des Zulassungsdossiers in dem zur Zulassung beantragten Anwendungsgebiet übermittelt wurden, bei denen der pharmazeutische Unternehmer Sponsor war oder ist oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist. Darüber hinaus sind zusätzlich solche Studien anzugeben, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden und bei denen der pharmazeutische Unternehmer Sponsor war oder ist oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist. Sofern im Common Technical Document (CTD) des Zulassungsdossiers Studien enthalten sind, die nicht in die Berechnung einbezogen werden sollen, da der pharmazeutische Unternehmer nicht der Sponsor war oder ist oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist, sind entsprechende Begründungen mit Belegen beizufügen.

Einzubeziehen in die Ermittlung sind ausschließlich klinische Prüfungen, wie sie in Artikel 2 Absatz 2 Nummer 2 der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. April 2014 über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln und zur Aufhebung der Richtlinie 2001/20/EG (ABl. L 158 vom 27.5.2014, S. 1) definiert werden. Sonstige, nichtinterventionelle klinische Studien wie etwa Anwendungsbeobachtungen sind nicht zu berücksichtigen.

Als Bezugspopulation für die Berechnung ist sowohl bei randomisierten als auch nichtrandomisierten Studien die Intention-to-treat (ITT)-Population beziehungsweise alle in die Studie eingeschlossenen Patienten heranzuziehen. Zudem sind nur klinische Prüfungen einzubeziehen, die in einem Studienregister/einer Studienergebnisdatenbank registriert worden sind und bei denen die Rekrutierung der Studienteilnehmer abgeschlossen ist (last patient in (LPI) beziehungsweise last patient first visit (LPFV)).

Open-Label-Extension-Studien (OLE) sind nicht zusätzlich einzubeziehen, wenn in die OLE ausschließlich Patienten eingehen, die bereits an einer für die Berechnung herangezogenen klinischen Prüfung teilgenommen haben und in die Berechnung einbezogen wurden.

In Bezug auf Multi-Kohorten-Studien sind alle Kohorten, die in Abschnitt 2.7.3 beziehungsweise Abschnitt 2.7.4 des Zulassungsdossiers an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden, grundsätzlich relevant für die Berechnung. In die Berechnung einzubeziehen sind diejenigen Kohorten, bei denen die Rekrutierung der Studienteilnehmenden abgeschlossen ist.

Listen Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-30 alle im Rahmen dieses Dossiers (Modul 4, Abschnitt 4.3.1.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1) vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet sowie alle Studien, welche der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt wurden. Jede Studie ist nur einmal einzubeziehen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein und nummerieren Sie die Studien fortlaufend. Setzen Sie die Anzahl der Teilnehmer an deutschen Prüfstellen und die Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer in den klinischen Studien über alle Prüfstellen hinweg ins Verhältnis. Geben Sie zu den herangezogenen Studien den Studienregistereintrag und den Status (abgeschlossen/laufend) an. Geben Sie bei laufenden Studien das Datum an, an dem der letzte Patient eingeschlossen wurde (LPI/LPFV). Hinterlegen Sie als Quelle zu den herangezogenen Patientenzahlen den zugehörigen SAS-Auszug zur Zusammenfassung der Rekrutierung nach Land und Prüfstelle.

Inaqovi® ist bereits seit dem 01. März 2024 in Deutschland verfügbar. Der Wirkstoff wurde somit erstmals vor dem 01. Januar 2025 in Verkehr gebracht und es besteht keine Verpflichtung zu Angaben bzgl. der Anzahl an Prüfungsteilnehmern an deutschen Studienzentren.

Tabelle 3-30: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dossiers vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet

Num- mer	Studien- titel	Name des Studienre- gisters/der Studien- ergebnis- datenbank und Angabe der Zitate ^a	Status	Bei laufenden Studien: Datum LPI/LPFV	Zulassungs- studie [ja/nein]	Quelle SAS- Auszug	Anzahl der Prüfungs- teil- nehmer über alle Prüf- stellen	Anzahl der Prüfungs- teil- nehmer an deutschen Prüf- stellen
	<Studie 1>							
	<Studie 2>							
Gesamt								
In Prozent (%)								
^a Zitat des Studienregistereintrags, sowie die Studienregisternummer (NCT-Nummer, CTIS-Nummer)								

Nicht zutreffend.

3.6.1. Referenzliste für Abschnitt 3.6

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel EPAR, Publikationen), die Sie im Abschnitt 3.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

Nicht zutreffend.