

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Decitabin (Dacogen®)

Janssen-Cilag GmbH

Modul 3 A

Akute Myeloische Leukämie

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeut-
samem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte An-
wendung

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis.....	2
Abbildungsverzeichnis.....	4
Abkürzungsverzeichnis.....	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen.....	8
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	8
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	9
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	11
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	12
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	13
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	13
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	30
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	41
3.2.4 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	48
3.2.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	49
3.2.6 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	54
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	61
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	61
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	63
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	65
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	66
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	69
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	70
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	72
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	73
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	75
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation.....	75
3.4.2 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	82
3.4.3 Informationen zum Risk-Management-Plan	82
3.4.4 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	90
3.4.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	90
3.4.6 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	91

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-0 A: Anzeichen und Symptome für eine AML und ihre Ursachen.....	17
Tabelle 3-0 B: Einteilung und Definitionen der AML nach FAB-Klassifikation.....	19
Tabelle 3-0 C: WHO-Klassifikation der AML	20
Tabelle 3-0 D: Behandlungsmöglichkeiten für Patienten mit AML	24
Tabelle 3-0 E: Gradeinteilung des ECOG PS	25
Tabelle 3-0 F: Therapieoptionen für AML-Patienten der ≥ 60 -jährigen nach allgemeiner Belastbarkeit (gemäß Leitlinien).....	29
Tabelle 3-0 G: Prognostische Faktoren bei AML-Patienten über 60 Jahre	30
Tabelle 3-0 H: Schätzung des relativen 5- und 10-Jahres-Gesamtüberleben von AML-Patienten in Prozent für die Perioden 1980/84 und 2000/4.....	33
Tabelle 3-0 I: Häufigkeit von hämatologischen Toxizitäten Grad 3/4 bei AML-Patienten mit niedriger Blastenzahl im Knochenmark bei verschiedenen Therapieoptionen.....	36
Tabelle 3-0 J: Inzidenzraten und Fallzahlen der AML für die Altersklasse 65 Jahre und älter aus verschiedenen Datenquellen	44
Tabelle 3-0 K: Prävalenz der AML für die Altersklasse 65 Jahre und älter	46
Tabelle 3-0 L: Entwicklung der Prävalenz und Inzidenz der AML für die Altersklasse 65 Jahre und älter	47
 Tabelle 3-1: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	 47
Tabelle 3-2: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	48
Tabelle 3-3: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	62
Tabelle 3-4: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	63
Tabelle 3-5: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	64
Tabelle 3-6: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	65
Tabelle 3-7: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	67
Tabelle 3-8: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	68
Tabelle 3-9: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population/Patientengruppe insgesamt).....	69

Tabelle 3-10: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	70
Tabelle 3-11: Gesamtübersicht über den Plan zur Risikokontrolle.....	83

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Für die Entstehung der AML verantwortliche genetische Veränderungen.....	14
Abbildung 2: Schematische Darstellung der Hämatopoese (Prozess der Blutbildung)	16
Abbildung 3: Anteil der Patienten nach ECOG PS Kategorie im <i>Swedish AML Registry</i>	26
Abbildung 4: Alters- und geschlechtsadjustierte Hochrechnung für Deutschland der AML-Diagnosen einer Krankenkasse im Jahr 2010 nach Altersklassen für Männer und Frauen.....	27
Abbildung 5: Decitabin und die bereits zugelassenen Therapien bei der akuten myeloischen Leukämie (AML) und dem myelodysplastischen Syndrom (MDS)	31
Abbildung 6: Überleben von <i>de novo</i> AML-Patienten aus zwei Studien der AMLCG.....	33
Abbildung 7: Entwicklung der durchschnittlichen Krankenhausverweildauer in Tagen in der Diagnose C92.0 (AML)	37
Abbildung 8: Veränderung der Subskala „Lebensqualität“ während der stationären Therapie zu verschiedenen Zeitpunkten (T).	39
Abbildung 9: Veränderungen in der Symptom-Subskala während der stationären Therapie zu verschiedenen Zeitpunkten (T).....	40
Abbildung 10: Veränderung der Stimmungszustände während der stationären Therapie zu verschiedenen Zeitpunkten (T).....	40
Abbildung 11: Altersverteilung der Krankenhausfälle mit einer Hauptdiagnose C92.0	42

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Abs.	Absatz
AEP	Apothekeneinkaufspreis
ALL	Akute Lymphatische Leukämie
AML	Akute Myeloische Leukämie
AMLCG	Acute Myeloid Leukemia Cooperative Group
AMLSG	Studienzentrale der Deutsch-Österreichischen Studiengruppe zur AML
ANLL	Akute Nicht-Lymphatische Leukämie
APL	Akute Promyelozyten Leukämie
ApU	Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers
ATRA	All-trans retinoic acid (All-trans-Retinsäure)
AVP	Apothekenverkaufspreis
bspw.	beispielsweise
CCI	Charlson Comorbidity Index
CML	Chronische Myeloische Leukämie
CR	Complete Remission (komplette Remission)
CrCl	Kreatinin-Clearance
CYP	Cytochrom P450
DDD	Defined Daily Dose (definierte Tagesdosis)
d. h.	das heißt
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
ECOG PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EORTC-QLQ 30	EORTC Quality-of-Life-Questionnaire-C 30
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
FAB	French-American-British
FI	Fachinformation
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
G-CSF	Granulocyte-Colony Stimulating Factor (Granulozyten-Kolonie stimulierende Faktor)
GM-CSF	Granulocyte macrophage colony-stimulating factor

Abkürzung	Bedeutung
GI	gastrointestinal
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HR	Hazard Ratio
ICD	International Classification of Diseases (Internationale Klassifikation der Krankheiten)
i. d. R.	in der Regel
IU	International Unit (internationale Einheit)
IWG	International Working Group
KI	Konfidenzintervall
KOF	Körperoberfläche
MDS	Myelodysplastisches Syndrom
MDR	Multi-Drug-Resistant
mg	Milligramm
m ²	Quadratmeter
MRD	Minimal Residual Disease (Minimale Restkrankheit)
OSHO	Ostdeutsche Studiengruppe für Hämatologie und Onkologie
P-gp	P-Glykoprotein
PK	Pharmakokinetik
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RAEB	Refractory anemia with excess blasts (Refraktäre Anämie mit Blastenüberschuss)
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	Risikomanagementplan
SC	Supportive Care (Unterstützende Maßnahmen)
SD	Stable Disease (stabile Erkrankung)
SEER	Surveillance, Epidemiology and End Results
SGB	Sozialgesetzbuch
T	Zeitpunkt
TC	Treatment Choice (Therapie der Wahl)
u. a.	unter anderem
vs.	versus
WHO	World Health Organisation (Weltgesundheitsorganisation)

Abkürzung	Bedeutung
z. B.	zum Beispiel
ZNS	Zentrales Nervensystem

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

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

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren Patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.
5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss auch geeignet sein für Bewertungen von Arzneimitteln auf Veranlassung des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 35a Absatz 6 SGB V, die vor dem 1. Januar 2011 in den Verkehr gebracht worden sind.

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

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Der Wirkstoff Decitabin (Handelsname: Dacogen[®]) ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten ab einem Alter von 65 Jahren mit neu diagnostizierter *de novo* oder sekundärer akuter myeloischer Leukämie (AML) gemäß der Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation (WHO), für die eine Standard-Induktionstherapie nicht in Frage kommt [8].

Decitabin besitzt seit 2006 den *Orphan Drug* Status [3;4], so dass die Feststellung des medizinischen Zusatznutzens von Decitabin bereits durch die rechtlichen Vorgaben erfolgt ist [6].

Bezugnehmend auf das Protokoll zum Expertengespräch vom 22.03.2012 wurde für die vorliegende Bewertung die Vergleichstherapie aus der für die Zulassung relevanten Phase-III Studie abgeleitet. Protokollzitat [7]: „Der G-BA bestätigte nochmals, dass unterhalb einer Umsatzschwelle von 50 Mio. Euro bei *Orphan Drugs* die Vergleichstherapie für das Nutzen-dossier heranzuziehen sei, gegen die sich das neue Arzneimittel in der Zulassungsstudie verglichen habe.“ [6].

Gemäß den Ausführungen des G-BA im Rahmen der Fragen und Antworten auf der Internetseite muss der Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Modul 3) nicht ausgefüllt werden [6].

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. Sofern ein Beratungsprotokoll erstellt wurde, benennen Sie dieses als Quelle (auch in Abschnitt 0).

Im Vorfeld hat kein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 5. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Im strengen Sinne der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) und nach den Standards der evidenzbasierten Medizin existiert für Orphan Drugs keine zweckmäßige Vergleichstherapie.

Daher werden für den klinischen Vergleich und der damit verbundenen Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens die Therapieoptionen aus den Zulassungsstudien [10] herangezogen, die ungeachtet ihres Zulassungsstatus die derzeitige Therapieempfehlung darstellen. Dies entspricht der Definition des G-BA zur Wahl der Vergleichstherapie bei Arzneimitteln mit Orphan Drug-Status [6;7].

Der Vergleichsarm aus der Zulassungsstudie ist eine „Therapie der Wahl“ (TC). Sie wurde für die Studie gemäß den geltenden Therapieempfehlungen aus verfügbaren Leitlinien [2;5;11] gewählt, wobei der Zulassungsstatus unberücksichtigt blieb.

Diese Therapie der Wahl unterteilt sich in die folgenden Alternativen:

- niedrigdosiertes Cytarabin (20 mg/m² KOF als subkutane Injektion einmal täglich an 10 aufeinanderfolgenden Tagen, Wiederholung des Behandlungszyklus alle 4 Wochen).
- Unterstützende Maßnahmen (*Supportive Care*, SC)

Die zusätzliche Gabe von SC war nach Ermessen des Arztes in allen Studienarmen möglich [9].

Der Einsatz von Cytarabin als niedrig dosierte Monosubstanz in der unter 3.2 beschriebenen Zielpopulation ist eine derzeit in den Leitlinien empfohlene [2;5;11] und verwendete Therapieoption. Jedoch ist der Einsatz in dieser Form durch die Zulassung nicht abgedeckt. Cytarabin ist in Deutschland in Kombination mit anderen Zytostatika in konventionellen Dosen u. a. zur Remissionseinleitung, Konsolidierung und Erhaltungstherapie bei akuten nichtlymphatischen Leukämien zugelassen sowie in Kombination mit anderen Zytostatika in der Hochdosisstherapie u. a. für refraktäre nichtlymphatische Leukämien und Rezidiven akuter Leukämien. Im Allgemeinen wird die subkutane Anwendung nur bei der Remissionserhaltungstherapie angewendet [1].

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

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

Die Angaben zur zugelassenen Indikation von Decitabin und Cytarabin wurden den Fachinformationen [1;8] zugrunde gelegt. Datenquelle: <http://www.fachinfo.de>, Suchbegriff: jeweiliger Wirkstoffname, Suchdatum: 23.10.2012.

Der Status von Decitabin als *Orphan Drug* [3] ist auf der EMA Homepage am 12.07.2012 nachzulesen (Datenquelle: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/>orphans/2009/11/human_orphan_000636.jsp&mid=WC0b01ac058001d12b, Suchdatum: 12.07.2012, Suchwort: Decitabine). Zudem wurde der *Orphan Drug* Status vom Committee for Orphan Medicinal Products (COMP) durch das Meeting am 4./5.09.2012 gereviewt und bestätigt [4].

Die Angaben zur Vergleichstherapie wurden aus der Zulassungsstudie von Decitabin [10] abgeleitet. Datenquelle: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>, Suchdatum: 10.07.2012, Suchbegriff: (decitabine[Title/Abstract]) OR 5-aza-deoxycytidine[Title/Abstract] OR 5-aza-2'-deoxycytidine[Title/Abstract]) AND (clinical trial[Filter] OR phase[title])

Das Protokoll zum Expertengespräch wurde von der Homepage des Gemeinsamen Bundesausschuss heruntergeladen [6;7]. Datenquelle: <http://www.g-ba.de/downloads>, Suchdatum: 10.07.2012, Suchbegriff: Expertengespräch.

Der Studienbericht zur Phase-III-Studie [9] wurde vom pU zur Verfügung gestellt.

Die Leitlinien [2;5;11] konnten unter den folgenden Datenquellen gefunden werden:

Datenquelle: <http://www.nccn.org>, Suchwort: Acute Myeloid Leukemia, Suchdatum: 26.06.2012.

Datenquelle: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>, Suchwort: acute myeloid leukaemia[Title/Abstract] or acute myeloid leukemia[title/abstract] Filters: published in the last 10 years; Practice Guideline; Guideline, Suchdatum: 12.07.2012.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

1. cell pharm GmbH. ARA-cell® 40mg/100mg Injektion / ARA-cell® 1000mg/4000mg Infusionslösung, Stand: Juni 2011. 2011 [Zugriff: 23.10.2012]. URL: www.fachinfo.de.
2. Doehner H, Estey E, Amadori S, Appelbaum F, Büchner T, Burnett A, et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood* 2010; 115 (3): 453-474.
3. European Medicines Agency. Public summary of positive opinion for orphan designation of decitabine for the treatment of acute myeloid leukemia [online]. European Medicines Agency. 2006 [Zugriff: 12.07.2012]. URL: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/orphans/2009/1/human_orphan_000636.jsp&mid=WC0b01ac058001d12b.
4. European Medicines Agency. EMA/COMP/558969/2012: Recommendation for maintenance of orphan designation at the time of marketing authorisation Dacogen (decitabine) for the treatment of acute myeloid leukaemia [unveröffentlicht].
5. Fey MF, Dreyling M. Acute myeloblastic leukaemias and myelodysplastic syndromes in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010; 21 Suppl 5: v158-v161.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss. Fragen zum Sonderfall Orphan Drugs. 22.3.2012 [Zugriff: 25.7.2012]. URL: <http://www.g-ba.de/institution/themenswerpunkte/arzneimittel/nutzenbewertung35a/fragen/#abschnitt-4>.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss. Protokolle zum Expertengespräch vom 22. März 2012 "Die frühe Nutzenbewertung von Arzneimitteln Umsetzung - Erfahrungen - Folgerungen". 22.3.2012 [Zugriff: 10.7.2012]. URL: http://www.g-ba.de/downloads/17-98-3240/Expertengespr%C3%A4ch%20am%2022-03-2012_Protokoll%20G-BA.pdf.

8. Janssen-Cilag GmbH. Dacogen® 50mg Pulver, Stand: September 2012. 2012 [Zugriff: 10.10.2012]. URL: www.fachinfo.de.
9. Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development LLC, Eisai Inc. Clinical Study Report: Randomized Phase 3 Trial of Decitabine Versus Patient's Choice With Physician's Advice of Either Supportive Care or Low-dose Cytarabine for the Treatment of Older Patients With Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia [unveröffentlicht]. 4-4-2011.
10. Kantarjian HM, Thomas XG, Dmoszynska A, Wierzbowska A, Mazur G, Mayer J, et al. Multicenter, Randomized, Open-Label, Phase III Trial of Decitabine Versus Patient Choice, With Physician Advice, of Either Supportive Care or Low-Dose Cytarabine for the Treatment of Older Patients With Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia. J Clin Oncol 2012; published ahead of print (DOI: 10.1200/JCO.2011.38.9429): 1-10.
11. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical practice guidelines in oncology v.1.2012. 2012 [Zugriff: 26.6.2012]. URL: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/aml.pdf.

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, zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. 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). Beschreiben Sie auch Ursachen und den natürlichen Verlauf der Erkrankung. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Überblick

Die akute myeloische Leukämie (AML; ICD-10: C92.0) ist eine seltene hämatologische Erkrankung, die durch einen raschen Verlauf und eine schlechte Prognose gekennzeichnet ist [91]. Bei der AML handelt es sich um eine hochaggressive, bösartige Erkrankung, bei der die Lebenserwartung der Patienten signifikant verkürzt ist. Eine unbehandelte AML führt fünf Monate nach den ersten Symptomen bei der Hälfte der Patienten und innerhalb eines Jahres bei nahezu allen Patienten zum Tod [10]. Zu den Risikofaktoren an einer AML zu erkranken gehören Alter, frühere hämatologische Erkrankungen, Erbkrankheiten, vorausgegangene Chemotherapie, Kontakt mit bestimmten Viren und chemischen Substanzen, eine erhöhte Strahlenbelastung oder andere Berufsrisiken. Bekannte Risikofaktoren für die Entwicklung einer AML sind eine Exposition gegenüber einer hohen Dosis ionisierender Strahlung (z. B. nach den Atombombenexplosionen in Hiroshima und Nagasaki) und eine langjährige chronische Belastung mit Benzol [22;66]. Mit steigendem Alter nimmt sowohl die Inzidenz als auch die Prävalenz kontinuierlich zu. Eine AML tritt überwiegend bei Menschen über 60 Jahren

auf, wobei Männer in dieser Altersklasse häufiger betroffen sind als Frauen (ca. 57 % zu 43 %) [78]. Die Überlebenschancen trotz Behandlung sinken mit zunehmendem Alter rapide (siehe Abschnitt 3.2.2). Im Kindesalter ist die AML eher selten (vergleiche Abschnitt 3.2.3).

Entstehung und Symptomatik

Die AML entsteht durch Schäden im Erbgut (genetische Aberrationen) einer Knochenmarkstammzelle. Diese Genveränderung ist nicht erblich bedingt, sondern tritt im Laufe des Lebens als Spontanmutation oder Translokation auf. Es wird heute davon ausgegangen, dass mindestens zwei kritische genetische Veränderungen notwendig sind, die nur in ihrer Kombination in der Lage sind, die Entstehung und Ausreifung (Proliferation und Differenzierung) des blutbildenden (hämatopoetischen) Systems durchbrechen zu können. Abbildung 1 zeigt die für die AML verantwortlichen genetischen Veränderungen. Klasse I-Mutationen sind z. B. aktivierende Mutationen in Rezeptortyrosinkinasen, die einen Proliferations- und/oder Überlebensvorteil für hämatopoetische Vorläuferzellen bieten. Klasse II-Mutationen betreffen hämatopoetische Transkriptionsfaktoren und unterbinden die Reifung der Zellen und die Apoptose.

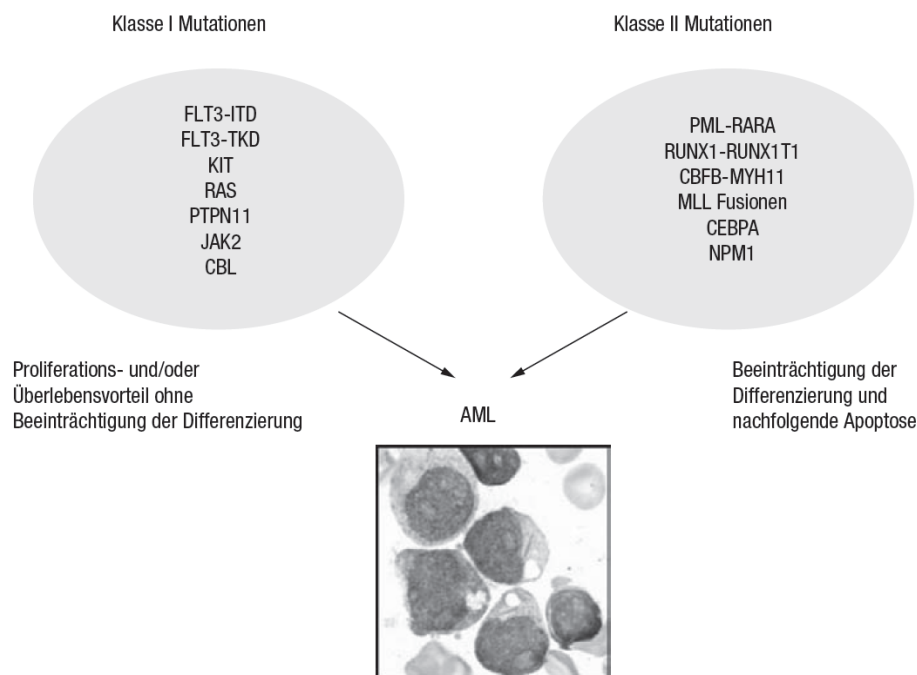


Abbildung 1: Für die Entstehung der AML verantwortliche genetische Veränderungen
Quelle: [79].

Die genetischen oder molekularen Aberrationen sind bei ca. 50-75 % der erwachsenen Patienten nachweisbar. Diese sind Translokationen (Austausch von Chromosomenteilen zwischen verschiedenen Chromosomen), Deletionen (Verlust von Chromosomenteilen), Inversionen (Drehung eines Chromosomenabschnittes um 180° innerhalb des Chromosoms) und Isochro-

mosomen (Chromosom, das aus zwei kurzen bzw. langen Armen unter Verlust des jeweils anderen Armes besteht) [46].

Dabei ist die Inzidenz der verschiedenen Chromosomenaberrationen altersabhängig [81;83], die prognostische Bedeutung einer Karyotypveränderung jedoch weitgehend altersunabhängig [82]. Der Karyotyp definiert die Gesamtheit aller zytologisch erkennbaren Chromosomeneigenschaften eines Individuums. Die Karyotypformel beschreibt exakt alle strukturellen und numerischen Aberrationen. Dabei werden zuerst die Anzahl der Chromosomen und dann die Anzahl der Geschlechtschromosomen benannt (z. B. der normale weibliche Karyotyp lautet 46,XX, der normale männliche Karyotyp 46,XY) [80].

Aus zytogenetischer Sicht lässt sich die AML in drei Subgruppen unterteilen: Fälle mit Veränderungen an den Chromosomen (balancierte Karyotypanomalien), mit veränderter Chromosomenanzahl (unbalancierte Karyotypanomalien) und Fälle ohne Nachweis von Karyotypanomalien (ca. 50 % der Patienten, mit oder ohne molekularen Aberrationen) [79].

Charakteristisch für unbalancierte Chromosomenanomalien sind der Verlust von Tumorsuppressorgenen oder eine erhöhte Expression bestimmter Protoonkogene. Tumorsuppressorgene sind Proteine, die den Zellzyklus kontrollieren oder eine Apoptose (programmierter Zelltod) auslösen können. Protoonkogene hingegen sind Vorstufen von Onkogenen und werden durch exogene Einflüsse (ionisierende Strahlung, chemische Substanzen oder Viren) in die krebserzeugende Form verwandelt. Die Folge ist eine veränderte Zellzyklusregulierung und ein ungehindertes Wachstums des malignen Zellklons. Unbalancierte Aberrationen werden bei der AML häufig nachgewiesen. Der Verlust von Tumorsuppressorgenen scheint bei einem Teil der AML eine besonders große Rolle zu spielen. [6]

Im Knochenmark reifen Blutstammzellen zu myeloischen und lymphatischen Stammzellen aus. Aus den myeloischen Stammzellen entwickeln sich physiologisch verschiedene Arten von reifen Blutkörperchen (Erythrozyten, Granulozyten, Monozyten und Thrombozyten) (Abbildung 2).

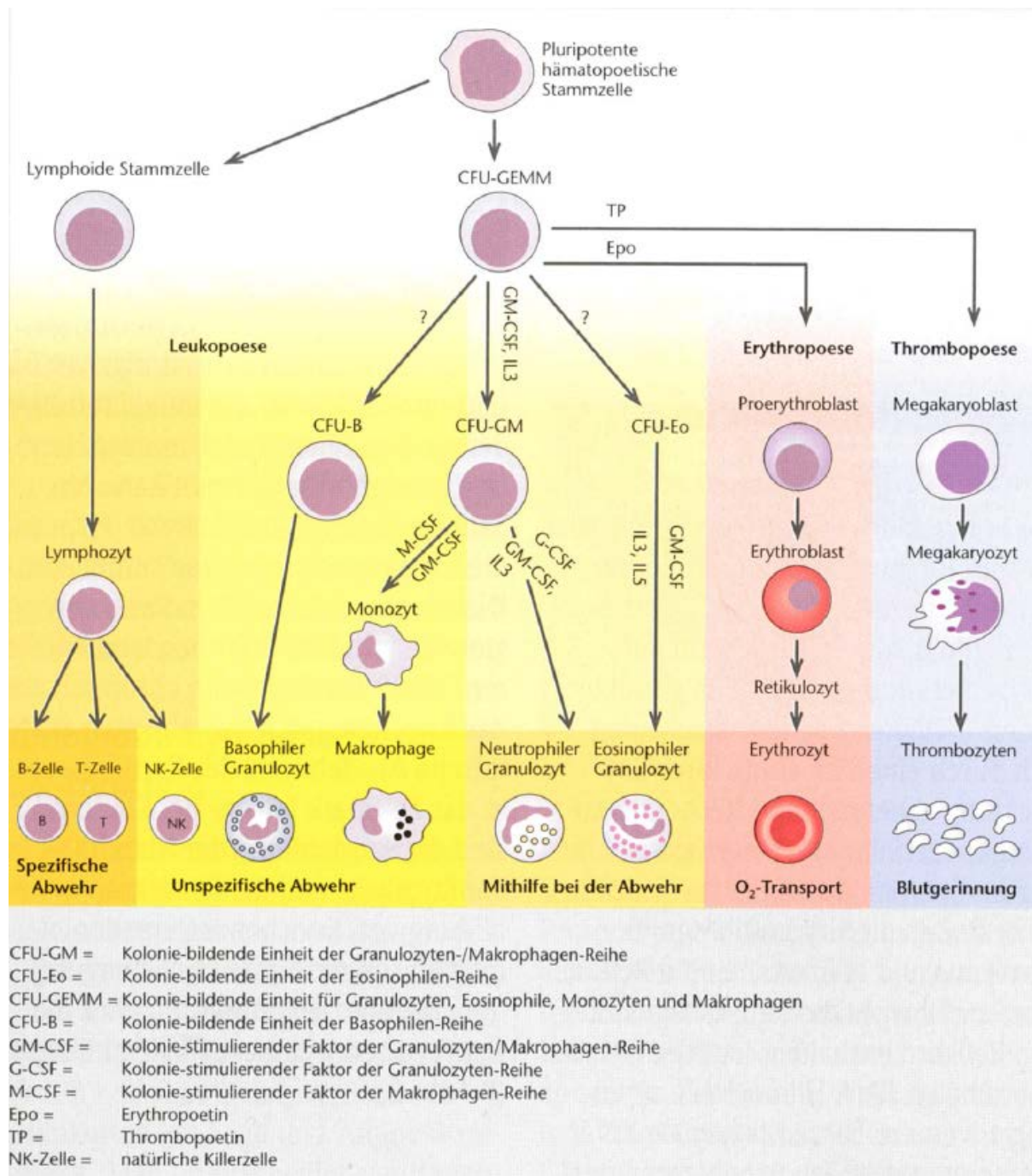


Abbildung 2: Schematische Darstellung der Hämatopoese (Prozess der Blutbildung)

Quelle: [60].

Liegt eine AML vor, ist die Ausdifferenzierung der Vorläuferzellen z. B. zu Granulozyten und Monozyten beeinträchtigt. Es kommt zu einer starken, abnormalen Vermehrung unreifer Zellvorstufen, den sogenannten Myeloblasten [11]. Diese entarteten Zellen funktionieren dabei nicht wie gesunde myeloische Zellen und ihre Anhäufung im Knochenmark senkt durch Verdrängung die Zahl der potenziell gesunden myeloischen Zellen, die gebildet werden können. Die unreifen Myeloblasten wandern aus dem Knochenmark in die Blutbahn und können

sich in anderen Körpergeweben ausbreiten. Die Ausbreitung kann unterschiedliche Regionen betreffen (u. a. das zentrale Nervensystem, das Zahnfleisch und die Haut) [11;15]. Die steigende Belastung des Knochenmarks mit Blasten, die zur Verdrängung der regulären Hämatopoese führen und auch ihr Eindringen in andere Gewebe wird für das breite Spektrum von klinischen Symptomen der AML verantwortlich gemacht, die bei Diagnosestellung bestehen (Tabelle 3-0 A).

Tabelle 3-0 A: Anzeichen und Symptome für eine AML und ihre Ursachen

Klinische Symptome	Ursache
Asthenie (Fatigue) Schwäche Eingeschränkte körperliche Belastbarkeit Belastungsdyspnoe	Anämie (Mangel an roten Blutkörperchen) ¹
blaue Flecken Schleimhautblutungen (z. B. Zahnfleisch), Wund- und Darmblutungen	Thrombozytopenie (Mangel an Blutplättchen) ²
Persistierende Infektionen Fieber	Neutropenie (Mangel an weißen Blutzellen) ³ Hohe Zahlen entarteter Zellen und eine hohe Stoffwechselrate
Knochenschmerzen, vergrößerte Lymphknoten Vergrößerte Leber oder Milz Befall des Zentralnervensystems Chlorome (Ansammlungen von Leukämiezellen, häufig in der Haut)	Eindringen von Leukämiezellen in das Körpergewebe
¹ Eine Anämie ist definiert als eine Verminderung der Hämoglobinkonzentration und des Hämatokrit (Erythrozytenanteil im gesamten Blut). ² Die Thrombozytopenie ist durch die Verminderung der Thrombozytenzahl im Blut gekennzeichnet. ³ Eine Neutropenie beschreibt die Verminderung der neutrophilen Granulozytenzahl im Blut. Quelle: [59;61-63]	

Die aufgeführten Symptome können individuell sehr unterschiedlich und verschieden stark ausgeprägt sein. Viele dieser Symptome treten auch bei vergleichsweise harmlosen Krankheiten (z. B. Erkältungen) auf, was die Diagnosestellung verzögern kann und die Differentialdiagnostik erschwert [48]. Häufig sind die Symptome zuerst unspezifisch und erweisen sich im weiteren Verlauf als Ausdruck einer Anämie (Müdigkeit, verminderte Leistungsfähigkeit, Blässe etc.), einer Neutropenie (insbesondere bakterielle Infektionen der Lunge, des Rachens und der Haut sowie systemische Mykosen) und einer Thrombozytopenie (Petechien, Ekchymosen, Menorrhagien oder Epistaxis) [23]. Dabei sind die häufigsten Symptome: Asthenie, Blutungen oder Blutgerinnungsstörungen, die in Form von Hämatomen evident werden, sowie Infektionen und Fieber [11;16]. Bei der ersten Vorstellung bei einem Arzt weisen fast alle AML-Patienten mindestens eines der drei genannten Symptome und etwa 50 % aller Patienten alle drei Symptome auf. Die Patienten sind durch diese Symptome in ihrer Gesundheit, Lebensqualität und Teilhabe am sozialen Leben stark eingeschränkt.

Für einige Risikofaktoren, wie beispielsweise dem Kontakt mit chemischen Substanzen wie Benzolen, Pestiziden und industriellen Lösungsmitteln, konnte eine Assoziation mit der Entstehung einer AML festgestellt werden. Des Weiteren können zytotoxische Chemotherapeutika sowie hohe Dosen Radioaktivität für das Auslösen einer Leukämie verantwortlich sein [66]. Auffällig ist eine lange Latenzzeit zwischen der erstmaligen Exposition (potenzieller) kanzerogener Stoffe und der Erstmanifestation einer AML. Zudem besteht für Patienten ein erhöhtes Erkrankungsrisiko bei verschiedenen Vorerkrankungen des Blutes oder des Knochenmarks (z. B. dem myelodysplastischen Syndrom, MDS, angeborene Erkrankungen wie der *Fanconi*-Anämie) oder noch nicht näher untersuchten genetischen Erkrankungen, wie beispielsweise dem Down-Syndrom [11].

Differenzierung

In den meisten neu diagnostizierten Fällen (ca. 70-80 %) tritt die AML in Form einer primären (*de novo*) AML auf, die als solche bezeichnet wird, weil sie nicht im Zusammenhang mit einer vorangegangenen hämatologischen Erkrankung (z. B. myelodysplastischen Syndrom (MDS)) oder eine Exposition gegenüber Zytostatika oder Strahlen steht. Im Vergleich zur *de novo* AML tritt die sekundäre AML deutlich seltener auf. Eine sekundäre AML kann in Folge einer hämatologischen Grundkrankheit (z. B. einer schweren kongenitalen Neutropenie) auftreten, ebenso kann sie in einer vererbten Erkrankung (z. B. Fanconi-Anämie), einem MDS oder in einer vorherigen Exposition auf leukämogene Therapien (z. B. alkylierende Zytostatika, Topoisomerase II-Inhibitoren, Immunsuppressiva, Chloramphenicol) bzw. andere externe Einwirkungen wie chemische Agenzien oder ionisierende Strahlen begründet sein. Die Unterscheidung einer *de novo* AML von einer sekundären AML ist definitionsgemäß nur anamnestisch möglich. Für die spätere Therapieplanung und Prognose ist dies jedoch von wesentlicher Bedeutung. Die sekundäre AML hat insgesamt eine schlechtere Prognose als eine *de novo* AML, da oft mehrere prognostisch ungünstige zytogenetische Veränderungen vorliegen und sie damit auf eine Therapie zumeist schlechter anspricht [1;29;80].

Beide Formen (*de novo* und sekundäre AML) unterscheiden sich hinsichtlich der Biologie der Erkrankung und dem therapeutischen Ansprechen. Die sekundäre AML weist einige prognostisch ungünstige zytogenetische Veränderungen auf und spricht auf die Therapie schlechter an. Anhand einer Reihe von prognostischen Faktoren lässt sich das Ansprechen auf eine Therapie abschätzen. Diese Faktoren sind allerdings nicht voneinander unabhängig, z. B. sind komplexe zytogenetische Aberrationen bei sekundärer AML häufiger.

Die AML kann in Subgruppen unterteilt werden. Die FAB-Klassifikation (*French-American-British*) teilt die *de novo* AML nach mikroskopisch sichtbaren sowie nach immunologischen und elektronenmikroskopischen Merkmalen in acht Untergruppen ein (Klassen von M0-M7). Diesem System folgend wird eine AML diagnostiziert, wenn der Anteil von myeloischen Blasten im Knochenmark mindestens 30 % beträgt [1]. Phänotypisch und bezogen auf die Blasten wird eine AML der FAB-Klassifikation folgend in acht Subtypen unterteilt (Tabelle 3-0 B).

Tabelle 3-0 B: Einteilung und Definitionen der AML nach FAB-Klassifikation

FAB-Klassifikation	Morphologie
M0	AML mit minimaler myeloischer Differenzierung
M1	AML ohne Ausreifung
M2	AML mit Ausreifung
M3	Hypergranuläre akute Promyelozyten-Leukämie (APL)
M4	Akute myelomonozytäre Leukämie
M5	Akute Monoblasten- und akute monozytäre Leukämie
M6	Akute Erythroleukämie
M7	Akute Megakaryoblasten-Leukämie
Quelle: [1].	

Die AML vom Typ M3 (Hypergranuläre akute Promyelozyten-Leukämie [APL]) stellt eine Sonderform dar. Sie ist charakterisiert durch eine rasch zunehmende Blutungsneigung aufgrund oft ausgeprägter Gerinnungsstörungen sowie durch die Folgen der Thrombozytopenie. Aufgrund dieser Komplikationen galt die AML M3 als prognostisch sehr ungünstige Subgruppe. Heute existiert, indiziert durch das pathognomonische Diagnosekriterium (Translokation $t(17;17)$), eine spezifische, sehr effektive Therapie unter Einschluss der All-trans-Retinsäure (ATRA) oder Arsentrioxid [86]. Aus diesem Grund wurden in die Decitabin Phase-III-Studie [53] Patienten mit diesem zytogenetischen Marker nicht eingeschlossen. Die APL ist weiterhin sehr selten und betrifft im Erwachsenenalter 5-15 % der Patienten mit neu diagnostizierter AML [24;78;86].

Die FAB-Klassifikation wurde 1999 durch ein von der Weltgesundheitsorganisation (WHO, *World Health Organization*) eingeführtes, umfassenderes System zur AML-Klassifikation ersetzt [89]. Diese neue Methode verwendet molekulargenetische Kriterien zur Entwicklung eines Zellklassifikationssystems. Um der Bedeutung von Zytogenetik und sekundärer AML als prognostische Faktoren Rechnung zu tragen, wurde sie 2008 aktualisiert [90]. Die FAB-Klassifikation ist dabei historisch in das WHO-System integriert worden. Das WHO-System unterteilt die AML mit rekurrenten zytogenetischen Anomalien und die AML nach vorausgegangenem MDS in getrennte Gruppen, die restlichen FAB-Gruppen werden unter „AML unklarer Zellreihen“ zusammengefasst (Tabelle 3-0 C).

Tabelle 3-0 C: WHO-Klassifikation der AML

WHO-Klassifikation	Morphologie
AML mit wiederkehrenden genetischen Anomalien	AML mit t(8;21)(q22;q22); RUNX1-RUNX1T1
	AML mit inv(16)(p13.1q22) oder t(16;16)(p13.1;q22); CBFB-MYH11
	APL mit t(15;17)(q22;q12); PML-RARA
	AML mit t(9;11)(p22;q23); MLLT3-MLL
	AML mit t(6;9)(p23;q34); DEK-NUP214
	AML mit inv(3)(q21q26.2) oder t(3;3)(q21;q26.2); RPN1-EVI1
	AML (akute Megakaryoblasten-Leukämie) mit t(1;22)(p13;q13); RBM15-MKL1
	Vorläufige Kategorie: AML mit NPM1-Mutation
	Vorläufige Kategorie: AML mit CEBPA-Mutation
AML mit MDS-bedingten Merkmalen	AML mit multilineärer Dysplasie aus vorausgegangenem MDS
AML ohne Kategorie	AML mit minimaler Ausreifung (M0)
	AML ohne Ausreifung (M1)
	AML mit Ausreifung (M2)
	Akute myelomonozytäre Leukämie (M4)
	Akute Monoblasten-/monozytäre Leukämie (M5)
	Akute Erythroleukämie (M6)
	Akute Megakaryozyten-Leukämie (M7)
	Akute Basophilen-Leukämie
	Akute Panmyelose mit Myelofibrose
therapiebedingte AML	Durch alkylierende Substanzen bedingte AML; durch Epipodophyllotoxin bedingte AML; andere AML-Typen
Quelle: [90].	

Darüber hinaus senkte die WHO-Klassifikation den Schwellenwert für den Anteil der Blasten, anhand dessen die AML vom myelodysplastischen Syndrom (MDS) unterschieden wird, von 30 % auf 20 % und berücksichtigt ein vorausgegangenes MDS oder vorausgegangene myeloproliferative Erkrankungen als Vorläufer einer AML [89]. Die zytogenetische Klassifizierung, die auf Grundlage spezifischer Karyotypen-Anomalien biologisch klar voneinander abgrenzbare AML-Subtypen identifiziert hat, gilt als eine der zuverlässigsten prognostischen Bestimmungsmethoden bei einer AML. Manche Karyotypen-Anomalien (*t(15; 17)*, *t(8;21)* oder *inv(16)*) gehen im Vergleich zu normalen Karyotypen mit einer günstigeren Prognose einher, komplexe Karyotypen oder Verluste von ganzen Chromosomen hingegen bedeuten insbesondere bei älteren Patienten eine äußerst schlechte Prognose [29;82;88].

Campbell *et al.* (2011) [16] beschreiben, dass die sekundäre AML für 20-40 % aller AML-Erkrankungen verantwortlich ist. Die Wahrscheinlichkeit einer für den Therapieverlauf güns-

tigen Karyotypen-Anomalie ist bei über 55-jährigen Patienten geringer als bei unter 55-jährigen (7 % vs. 24 %) und jene einer komplexen Anomalie höher (13 % vs. 6 %) [16].

In einer Studie (n=1.315) der *German AML Cooperative Group* (AMLCG) [13] lag der Anteil an Patienten mit einer *de novo* AML bei unter 60-Jährigen bei 83 % und bei über 60-Jährigen bei 69 %. Der Anteil an Patienten mit einer sekundären AML oder MDS war bei der Gruppe der über 60-Jährigen höher im Vergleich zu den unter 60-Jährigen (31 % vs. 17 %; $p < 0,0001$). Bei 1.065 Patienten der *de novo* Gruppe wurde in 20 % der älteren und 6 % der jüngeren Patienten ein für die Prognose ungünstiger (komplexer) Karyotyp nachgewiesen ($p = 0,001$). Für die über 60-Jährigen mit einem günstigen Karyotyp war die Prognose vergleichbar gut wie für die entsprechenden jüngeren Patienten. Ausbalancierte Translokationen mit prognostischem Vorteil kamen signifikant seltener vor.

Diagnostik

Aufgrund der unklaren Symptomatik (frühe Anzeichen und Symptome von AML werden z. B. häufig für Anzeichen von Grippe gehalten) sowie des raschen und aggressiven Verlaufs der Erkrankung sind für eine gesicherte Diagnosestellung neben der klinischen Begutachtung ein großes Blutbild und eine Knochenmarksbiopsie (-punktion) erforderlich [23].

Zunächst wird mikroskopisch im Differentialblutbild das Vorhandensein und die Menge der verschiedenen Leukozytentypen (Granulozyten, Monozyten, Lymphozyten) bestimmt sowie untersucht, ob unreife Vorstufen (Blasten) oder andere auffällige Zellen im Blut vorhanden sind. Bestätigt sich der Verdacht (z. B. bei Vorhandensein unreifer Zellen, Anämie, Thrombozytopenie oder Vermehrung/Verminderung der Leukozyten) wird der Patient zur weiteren Diagnostik in ein spezialisiertes Krankenhaus überwiesen. Dort erfolgt eine Knochenmarksbiopsie (-punktion), mit dem Ziel der zytologischen Knochenmarkdiagnostik und um Zellen für weitere Untersuchungen zu gewinnen. Das Vorliegen spezifischer genetischer Anomalien ist ein äußerst wichtiger Prognosefaktor bei der AML. Deshalb werden kurz nach der Diagnose üblicherweise Knochenmark- oder periphere Blutproben zytogenetisch untersucht (Chromosomenanalyse) und eine Karyotypisierung vorgenommen [11].

Anhand der morphologischen, immunologischen und genetischen Merkmale der entnommenen Zellen kann eine Differentialdiagnostik vorgenommen und die Form der Leukämie bestimmt werden, was für die weitere Therapieplanung von hoher Bedeutung ist [11]. Entscheidend für die nachfolgende Behandlung ist eine Abgrenzung der akuten myeloischen von der akuten lymphatischen Leukämie. Zur Definition weiterer prognostischer Gruppen werden zusätzlich zur zytogenetischen Analyse auch neu entdeckte molekulare Marker herangezogen [10;43]. Auch muss untersucht werden, ob und inwieweit andere Gewebe und Organe (wie z. B. Lymphknoten oder die Milz) von der Leukämie befallen sind [26].

Bei der Anamneseerhebung und körperlichen Untersuchung ist auch nach Komorbiditäten zu suchen, die für die erforderliche nebenwirkungsreiche zytostatische Behandlung von Bedeutung sind oder Kontraindikationen darstellen. Kardiovaskuläre und pulmonale Vorerkrankun-

gen, aber auch frühere oder gegenwärtige, chronische oder akute Infektionskrankheiten spielen wegen ihrer unmittelbaren therapeutischen Konsequenz eine wichtige Rolle [1].

Therapie und Prognose

Einleitung: Therapieansätze kurativ vs. palliativ

Die Basis jeder AML-Therapie ist heute die Chemotherapie. Hierbei wird zwischen dem kurativen und dem palliativen Ansatz unterschieden. Ist der kurative Ansatz auf die finale Heilung des Patienten gerichtet, liegt beim palliativen Ansatz der Fokus auf einer Verzögerung der Krankheit unter Erhaltung einer möglichst hohen Lebensqualität.

Kurativer Therapieansatz

Um eine Heilung des Patienten zu erreichen und um langfristig wieder eine normale Blutbildung zu ermöglichen, muss die fehlprogrammierte Knochenmarkszelle (auch leukämischer Klon) vollständig eliminiert werden. Eine komplette hämatologische Remission (*Complete Remission*, CR) ist definiert als ein normales Blutbild (Anzahl Neutrophile $>1.000/\mu\text{l}$ und Anzahl Thrombozyten $>100.000/\mu\text{l}$), weniger als 5 % Blasten im Knochenmarkpunktat, kein Nachweis von Blasten im peripheren Blut sowie das Nichtvorhandensein einer Manifestation der Leukämie außerhalb des Knochen- oder Rückenmarks [25]. Eine deutliche Reduktion der Tumorlast und das Erreichen einer CR wird zunächst durch eine intensive einleitende Chemotherapie (sog. Induktionstherapie) erreicht (siehe Tabelle 3-0 D). Ohne anschließende Postremissionstherapie, die das Ziel hat, ein Rezidiv der AML dauerhaft zu verhindern, erleiden jedoch nahezu alle Patienten früher oder später ein Rezidiv [23].

Prinzipiell werden zwei Phasen der kurativen Therapie unterschieden: Induktions- und Postremissionstherapie (Konsolidierung). Innerhalb moderner Therapiekonzepte verschwimmen diese Grenzen jedoch zunehmend, da im Rahmen von risikoadaptierten Protokollen für einzelne Subgruppen von Patienten neue Wege beschritten werden, die zu einer Auflösung des konventionellen Therapieprozedere führen und Therapieelemente der klassischen Konsolidierungstherapie in die Induktionsphase verschoben werden. Das Ziel der Induktionstherapie ist die komplette Remission. In der kompletten Remission ist zytomorphologisch keine Leukämie mehr im peripheren Blut, im Knochenmark oder extramedullär (außerhalb des Knochenmarks) nachweisbar [10].

Der standardmäßig, auf Heilung ausgelegte Therapieansatz ist die dosisintensive Chemotherapie - auch Standard-Induktionstherapie genannt (siehe Tabelle 3-0 D).

Die Standard-Induktionstherapie kann gerade für ältere Patienten sehr belastend sein und ist mit einer hohen Mortalitätsrate verbunden. Für über 60-Jährige ergibt sich aus klinischen Studien eine Sterberate von 31 % innerhalb von sechs Monaten. Für Patienten, die sich nicht für eine intensive Chemotherapie eignen, beträgt die Sterberate in den ersten sechs Monaten nach Diagnosestellung etwa 48 % [5]. Insofern muss der Arzt immer den Nutzen dieser Therapie mit den daraus potentiell resultierenden Schäden abwägen.

Wenn das Mortalitätsrisiko verbunden mit einer Standard-Induktionstherapie zu hoch ist, wird sich der Arzt zusammen mit dem Patienten eher für eine palliative Therapie mit einer niedrig-dosierte Chemotherapie entscheiden.

Palliativer Therapieansatz

Kann aufgrund der Konstitution, des fortgeschrittenen Alters oder aufgrund von Vorerkrankungen des Patienten eine intensive Chemotherapie nicht durchgeführt werden, erfolgt eine Chemotherapie mit palliativer Zielsetzung. Zur Anwendung kommt hierbei eine weniger intensive Chemotherapie mit niedriger dosierten Medikamenten als im Kurationsansatz. Ziel der palliativen Therapie ist es, die leukämischen Zellen im Blut und Knochenmark zu reduzieren und so Symptome zu lindern sowie therapieassoziierte Nebenwirkungen zu verringern. Bei der palliativen Therapie steht somit der Erhalt bzw. die Verbesserung der Lebensqualität des Patienten im Vordergrund. Üblicherweise ist die AML in dieser Therapieform fortwährend nachweisbar. Nur in seltenen Fällen kommt es zur Remission. Eine Heilung des Patienten ist daher nicht möglich [35].

Je nach Performance Status und Komorbidität des Patienten werden drei Behandlungsregime empfohlen (Tabelle 3-0 D) [10;13;26;33;54;64].

Tabelle 3-0 D: Behandlungsmöglichkeiten für Patienten mit AML

Behandlungsmethode	Beschreibung
Standardmäßige intensive Chemotherapie (Dosisintensive Chemotherapie oder auch Standard-Induktionstherapie)	Eine aggressive Induktionschemotherapie setzt sich in der Regel wie folgt zusammen: 7 Tage kontinuierliche Infusion von Cytarabin ¹ kombiniert mit 3-tägiger Gabe eines Anthracyclins (z. B. Daunorubicin ² oder Idarubicin ³). Dieser Behandlungsansatz wird als "7+3"- oder "3+7"-Schema bezeichnet.
Nicht-dosisintensive Chemotherapie	Grundlage einer abgeschwächten Chemotherapie ist in der Regel die Verabreichung eines einzelnen Wirkstoffes oder einer Kombination aus mehreren Wirkstoffen, z: B. Cytarabin, Idarubicin oder Etoposid ⁴ und Thioguanin ⁵ in niedriger Dosierung.
Palliativbehandlung	Als palliative Therapie (Syn. Palliativtherapie) bezeichnet man eine medizinische Behandlung, die nicht auf eine Heilung einer bestehenden Grunderkrankung abzielt, sondern auf die Reduzierung der Folgen. Hierbei kommen Supportive Care-Maßnahmen gegen die symptomatische Zytopenie (Rückgang der Blutkörperchen) und/oder die Chemotherapie mit einem niedrig dosierten einzelnen Wirkstoff (Hydroxycarbamid ⁶ [Hydroxyurea] zur Kontrolle der Leukozytose) zum Einsatz. Dieses Vorgehen gilt als ein praktikabler Ansatz zur Behandlung von schwerkranken oder hochbetagten Patienten.
Quelle: [10;13;26;33;54;64]. <u>Anwendung gemäß Fachinformation:</u> ¹ Cytarabin „...wird in Kombination mit anderen Zytostatika in konventionellen Dosen eingesetzt zur: [...] Remissionseinleitung, Konsolidierung und Erhaltungstherapie akuter nicht-lymphatischer Leukämien, intrathekalen Prophylaxe und Behandlung leukämischer Infiltrationen des Zentralnervensystems, [...] in Kombination mit anderen Zytostatika in der Hochdosistherapie eingesetzt bei: [...] refraktären akuten nichtlymphatischen Leukämien, Rezidiven akuter Leukämien“. [19] ² Daunorubicin wird eingesetzt zur „... Remissionsinduktion bei akuten lymphoblastischen bzw. lymphatischen (ALL) und bei akuten myeloischen (AML) Leukämien im Kindes- und Erwachsenenalter. Anwendung in Kombination mit anderen Zytostatika.“ [70] ³ Idarubicin wird eingesetzt „... in Kombination mit anderen Zytostatika (z. B. Cytarabin) zur Remissionsinduktion und Konsolidierung bei unvorbehandelten Patienten mit akuten myeloischen Leukämien (AML, ANLL) im Erwachsenenalter.“ [71] ⁴ Etoposid ist „... angezeigt bei der Behandlung von: [...] Monoblastischer Leukämie (AML M5) und akuter myelomonoblastischer Leukämie (AML M4), wenn die Standardtherapie versagt (in Kombination mit anderen chemotherapeutischen Mitteln).“ [17] ⁵ Thioguanin wird eingesetzt zur „... Induktions- und Konsolidierungsphase der Behandlung der akuten myeloischen Leukämie (AML).“ [7] ⁶ Hydroxyurea wird eingesetzt zur „Behandlung von Patienten mit chronischer myeloischer Leukämie (CML) in der chronischen oder akzelerierten Phase der Krankheit.“ [12]	

Die dosisintensive Remissionsinduktions-Therapie einer AML findet i. d. R. in einem auf onkologische Erkrankungen spezialisierten Klinikum statt. Weitere Behandlungen erfolgen mit dem Ziel einer Remissionskonsolidierung und können gegebenenfalls ambulant verabreicht werden. Die notwendige Anzahl der Zyklen bis zur Remission (dem temporären oder dauerhaften Nachlassen von Krankheitssymptomen) oder die Verabreichung einer anderen Therapie hängt dabei vom Alter des Patienten, der Art der Leukämie und der Ergebnisse der Untersuchungen des Knochenmarks ab. Je nach Komplexität der Chemotherapie, der Schwere der Erkrankung und der Komorbiditäten, beträgt der stationäre Aufenthalt im Mittel zwischen einer und sechs Wochen [49].

Die Prognose hinsichtlich eines Therapieansprechens kann anhand von Patienten- und krankheitsbezogenen Faktoren definiert werden. Ein Therapieansprechen ist demnach abhängig von

den folgenden Faktoren, die nicht unabhängig voneinander zu betrachten sind [10;13;26;33;54;64]:

- dem Alter (<60 Jahre, ≥ 60 Jahre)
- der Leistungsfähigkeit bzw. Pflegebedürftigkeit der Patienten im Alltag (*Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status* [ECOG PS] <2, ≥ 2 [27])
- der Leukozytenanzahl ($>9.000/\mu\text{l}$)
- der Zytogenetik (Aberrationen (=Abweichungen) von Chromosom 5 oder 7, t(6;9), t(9;22), 11q23-Aberrationen, komplexe zytogenetische Aberrationen) und
- dem Leukämietyp (z. B. APL)

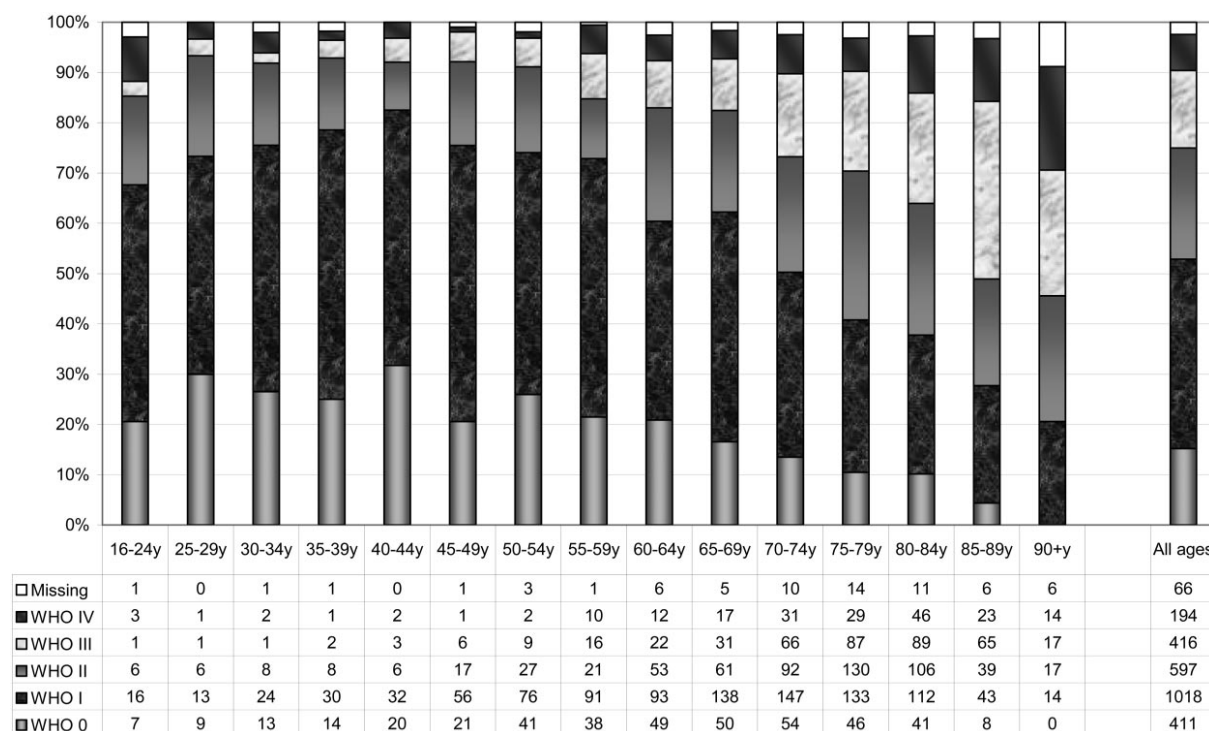
Exkurs: Der ECOG PS unterteilt sich in die Kategorien 0-5 (Tabelle 3-0 E).

Tabelle 3-0 E: Gradeinteilung des ECOG PS

ECOG PS	Beschreibung
0	Normale, uneingeschränkte Aktivität, wie vor der Erkrankung
1	Einschränkung bei körperlicher Anstrengung, gehfähig, leichte körperliche Arbeit möglich
2	Gehfähig, Selbstversorgung möglich, aber nicht arbeitsfähig, kann mehr als 50 % der Wachzeit aufstehen
3	Nur begrenzte Selbstversorgung möglich; 50 % oder mehr der Wachzeit an Bett oder Stuhl gebunden
4	Völlig pflegebedürftig, keinerlei Selbstversorgung möglich, völlig an Bett oder Stuhl gebunden
5	Tod
Quelle: [27].	

Bei Patienten über 60 Jahre sind die Ergebnisse einer Induktionstherapie (Remissionsrate, Remissionsdauer und Überlebenszeit) nach wie vor deutlich schlechter und eine Heilung nur in Ausnahmefällen möglich [10]. Lediglich Patienten mit einem ECOG PS <2 und keinen Komorbiditäten erreichen CR-Raten von im Mittel 50 % und eine Sterblichkeit aufgrund von Aplasie (Nichtausbilden einer CR) oder ungeklärten Gründen von 15 % [26].

Eine Einteilung der Patienten nach Alter und ECOG-Kategorie findet sich in einer Auswertung des *Swedish AML Registry* [52]. Diese veranschaulicht die Abnahme der Patienten in der Kategorie ECOG PS (WHO) 0 zugunsten der Kategorien ≥ 2 .

Abbildung 3: Anteil der Patienten nach ECOG PS Kategorie im *Swedish AML Registry*

Quelle: [52], Anmerkung: WHO entspricht ECOG PS.

Die schlechte Prognose älterer Patienten lässt sich nicht allein an der Existenz von Vorerkrankungen und daran geknüpfte Therapieentscheidungen festmachen. Wie bereits beschrieben, ist der Anteil sekundärer AML bei älteren Patienten wesentlich höher, aber auch das Multi-Drug-Resistance (MDR)-Gen P-Glykoprotein (P-gp) wird vermehrt exprimiert und komplex aberrante Karyotypen kommen häufiger vor [10]. Die vermehrte Expression von P-gp führt dazu, dass zytotoxische Substanzen aus dem Plasma der Tumorzellen heraustransportiert werden. Bei komplex aberranten Karyotypen liegen mehrere Chromosomenveränderungen vor (≥ 3 Aberrationen) [45;77].

Selbst nach Erreichen einer vollständigen Remission können noch mikroskopisch nicht mehr erkennbare Krebszellen im Blut vorhanden sein (*Minimal Residual Disease* - MRD). Auf ihre Eliminierung zielt die (Postremissions-)Konsolidierungsphase ab, die durch eine Blutstammzelltransplantation ergänzt werden kann [36;50]. Das Ziel der Konsolidierungstherapie ist die dauerhafte Verhinderung des Auftretens eines Rezidivs der AML. Erst danach ist die Chemotherapie der AML beendet.

Dennoch erleidet die Mehrzahl der Patienten (75 % [13]), die eine komplette Remission erreichen, innerhalb von drei Jahren ein Rezidiv. Erschwerend kommt hinzu, dass zwei Drittel der Patienten mit einer AML älter als 60 Jahre und damit nur bedingt für eine intensivste Therapie (einschließlich Stammzelltransplantation) geeignet sind. Die zur Verfügung stehenden therapeutischen Alternativen im Rahmen einer palliativen Therapie, die die Qualität der initialen Remission zu verbessern versuchen (wie schnell und wie andauernd diese erreicht werden kann), sind daher v. a. bei älteren Patienten stark beschränkt. Alternativ stellt sich die Frage,

ob eine Erhaltungstherapie die Qualität und Dauer der Remission bis zum potenziellen Rezidiv verbessern kann. Die Ergebnislage zu diesen Diskussionspunkten ist dabei äußerst heterogen und es wird empfohlen, die Behandlung nur im Rahmen von klinischen Studien durchzuführen [10;23;33].

Die Behandlung der sekundären AML erfolgt analog zur primären AML, allerdings sind die Erfolgsraten deutlich schlechter [10].

Charakterisierung der Zielpopulation

Obwohl Menschen aller Altersgruppen an AML erkranken können, tritt die AML gehäuft bei Menschen über 60 Jahren auf. Die AML-Neuerkrankungsrate steigt mit dem Alter rasch an, so liegt sie bei den über 65-Jährigen bei 15 pro 100.000 Einwohner, verglichen mit 4 pro 100.000 Einwohner bei der unter 65-jährigen Bevölkerung [35]. Dies bestätigt auch die nachfolgende Abbildung mit Daten aus einer Hochrechnung von Kassendaten [34;87]. Insgesamt ergibt sich aus der Hochrechnung eine Prävalenz von n=13.836 Patienten, davon 55,1 % Männer. Ganzjährig Versicherte mit AML >65 Jahren stellten 43,3 % der Fälle gemessen an der Gesamtpopulation. Es ergaben sich n=6.001 Fälle mit einem Anteil von 60 % bei den Männern.

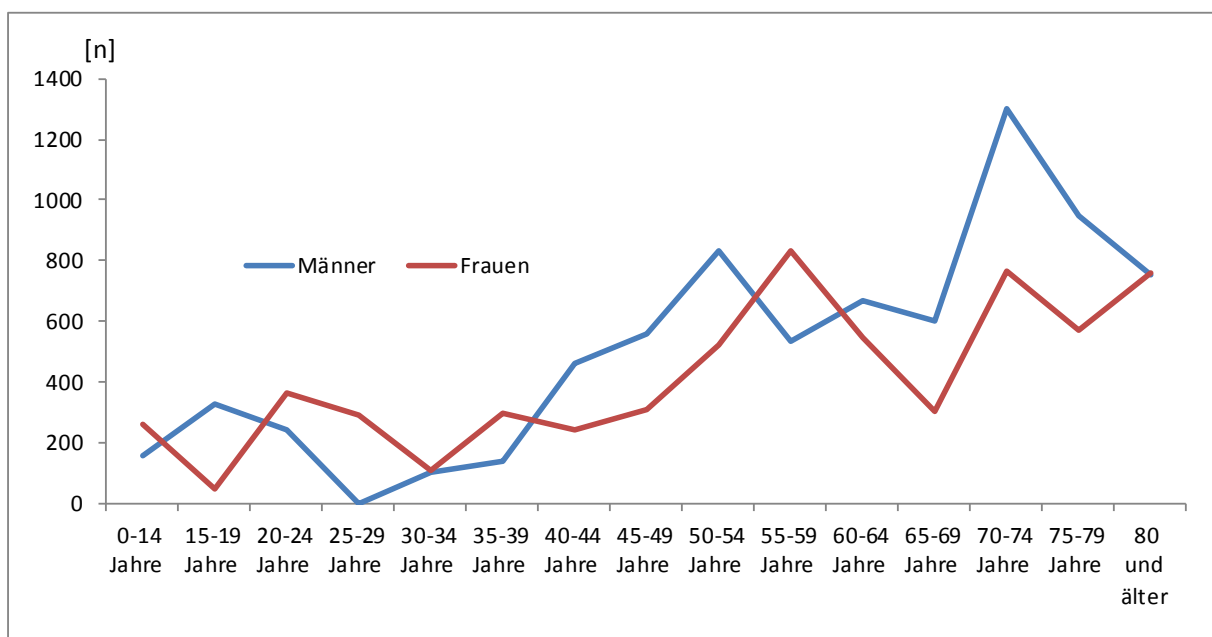


Abbildung 4: Alters- und geschlechtsadjustierte Hochrechnung für Deutschland der AML-Diagnosen einer Krankenkasse im Jahr 2010 nach Altersklassen für Männer und Frauen
Quelle: [34;87].

Das Alter ist also ein wichtiger klinischer Prognosefaktor, da sich die Therapieantwort und das Gesamtüberleben mit zunehmendem Alter verschlechtern. Bei den über 60-Jährigen erhöhen Risikofaktoren, z. B. Rauchen oder eine langjährige Exposition gegenüber spezifischen Noxen, im Vergleich zu jüngeren Bevölkerungsteilen das Risiko, an einer AML zu erkranken

zusätzlich [10]. Für Patienten in einem Alter über 75 Jahren, Patienten in einem Alter zwischen 60 und 74 Jahren mit ECOG PS 2 oder höher, Patienten mit prognostisch unbalancierter Zytogenetik (*Poor-Risk Cytogenetics*), Patienten mit Begleiterkrankungen sowie Patienten mit abweichender Therapiepräferenz gilt die Induktionstherapie in der Regel als ungeeignet [10;13;26;33;54;64]. Die Behandlungsmöglichkeiten für AML-Patienten ab 60 Jahren richten sich nach der allgemeinen Belastbarkeit und den Prognoseindikatoren der Betroffenen (Tabelle 3-0 F:).

Tabelle 3-0 F: Therapieoptionen für AML-Patienten der ≥ 60 -Jährigen nach allgemeiner Belastbarkeit (gemäß Leitlinien)

allgemeine Belastbarkeit (ECOG PS)	Prognoseindikatoren	Therapieoptionen gemäß Leitlinien (zugelassene sowie nicht zugelassene)
0-2	Günstige zytogenetische/ molekulare Marker, kein früheres MDS/therapiebedingte AML Therapiebedingte AML/früheres MDS oder ungünstige zytogenetisch/molekulare Marker	Teilnahme an klinische Studien, Cytarabin in Standarddosierung in Kombination mit Idarubicin ¹ , Daunorubicin ² oder Mitoxantron ³ , Therapie von geringer Intensität (subkutane Gaben von niedrig dosiertem Cytarabin ⁴ , Decitabin ⁵ oder Azacitidin ⁶ (20-30 % Knochenmarkblasten) Therapie von mittlerer Intensität (Clofarabin ⁷)
>2	Unsicher	Teilnahme an klinische Studien, Therapie von geringer Intensität (subkutane Gaben von niedrig dosiertem Cytarabin, Decitabin oder Azacitidin), Optimale SC (Hydroxyurea ⁸ , Transfusionen)
0-3	Vorliegen signifikanter Komorbiditäten	Optimale SC (Hydroxyurea, Transfusionen), Therapie von geringer Intensität (subkutane Gaben von niedrig dosiertem Cytarabin, Decitabin oder Azacitidin)

Die Angaben zur Induktionstherapie und weiteren Behandlungsmöglichkeiten in der Tabelle gelten gemäß Leitlinieninformation.

Quellen: [10;13;13;26;26;33;33;54;64;65].

Die in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete gemäß Fachinformation im Überblick:

¹ Idarubicin wird eingesetzt „... in Kombination mit anderen Zytostatika (z. B. Cytarabin) zur Remissionsinduktion und Konsolidierung bei unvorbehandelten Patienten mit akuten myeloischen Leukämien (AML, ANLL) im Erwachsenenalter...“. [71]

² Daunorubicin wird eingesetzt zur „Remissionsinduktion bei akuten lymphoblastischen bzw. lymphatischen (ALL) und bei akuten myeloischen (AML) Leukämien im Kindes- und Erwachsenenalter. Anwendung in Kombination mit anderen Zytostatika.“ [70]

³ Mitoxantron wird zur Behandlung der „... Akute myeloische Leukämie (AML) des Erwachsenen in der Kombinationstherapie...“ eingesetzt. [8]

⁴ Cytarabin „... wird in Kombination mit anderen Zytostatika in konventionellen Dosen eingesetzt zur: [...] Remissionseinleitung, Konsolidierung und Erhaltungstherapie akuter nichtlymphatischer Leukämien, intrathekalen Prophylaxe und Behandlung leukämischer Infiltrationen des Zentralnervensystems, ... in Kombination mit anderen Zytostatika in der Hochdosistherapie eingesetzt bei: [...] refraktären akuten nichtlymphatischen Leukämien, Rezidiven akuter Leukämien, Leukämien mit besonderem Risiko: sekundären Leukämien nach vorausgegangener Chemotherapie und/oder Bestrahlung manifesten Leukämien nach Transformation von Präleukämien, Konsolidierung der Remission akuter nichtlymphatischer Leukämien bei Patienten unter 60 Jahren [...]“. [19]

⁵ Decitabin ist zur „Behandlung von Patienten ab 65 Jahren mit neu diagnostizierter *de novo* oder sekundärer Akuter Myeloischer Leukämie (AML) gemäß der Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation (WHO), für die eine Standard-Induktionstherapie nicht in Frage kommt“ zugelassen [51]

⁶ Azacitidin wird zur „Behandlung der akuten myeloischen Leukämie (AML) mit 20-30 % Blasten und Mehrlinien-Dysplasie gemäß Klassifikation der World Health Organisation (WHO)“ eingesetzt.“ [18]

⁷ Clofarabin wird eingesetzt zur „... Behandlung von akuter lymphoblastischer Leukämie (ALL) bei pädiatrischen Patienten, die nach mindestens zwei Vorbehandlungen ein Rezidiv erleiden oder refraktär sind, und wenn erwartet wird, dass keine andere Behandlungsoption zu einem dauerhaften Ansprechen führt.“ [37]

⁸ Hydroxyurea ist angezeigt zur „Behandlung von Patienten mit chronischer myeloischer Leukämie (CML) in der chronischen oder akzelerierten Phase der Krankheit.“ [12]

Bei älteren Patienten in einem guten Allgemeinzustand und ohne signifikante Komorbiditäten sowie dem Vorliegen einer prognostisch günstigen oder intermediären AML sollte ein kuratives Therapiekonzept wie bei jüngeren Patienten verfolgt werden [10;13;26;33;35;54;64]. Äl-

tere Menschen in einem schlechteren Allgemeinzustand oder mit signifikanten Komorbiditäten vertragen eine intensive Induktionschemotherapie (Standard-Induktionschemotherapie) weniger gut. Sie weisen bedingt durch ein meist ungünstiges Profil prognostischer Faktoren eine höhere Therapieresistenz auf. Daher profitieren sie in der Regel nicht von einer konventionellen Induktionstherapie [10;13;26;33;35;54;64]. (siehe Tabelle 3-0 G).

Tabelle 3-0 G: Prognostische Faktoren bei AML-Patienten über 60 Jahre

Faktoren für eine Therapieintoleranz	Faktoren für eine erhöhte Therapieresistenz
Geringe allgemeine Belastbarkeit Erhöhte Wahrscheinlichkeit von Komorbiditäten Herabgesetzte Fähigkeit zur Regeneration nach der Chemotherapie Bestehende/bereits vorhandene bakterielle oder mykotische Infektionen	Erhöhter Anteil von ungünstigen (komplex aberranten) Karyotypen AML aus früherer hämatologischer Erkrankung entstanden (sekundäre AML) Vorliegen dysplastischer Veränderungen Häufige Expression des Multi-Drug-Resistance-Phänotyps
Quelle: [29].	

Für Patienten, die für eine intensive Chemotherapie nicht in Frage kommen, werden unterstützende Maßnahmen (*Supportive Care* oder SC), die Teilnahme an klinischen Studien oder eine nicht-dosisintensive Chemotherapie (*Low-Intensity-Therapy*) in den Leitlinien empfohlen [13;26;33;65]. Die Therapien sind für den Patienten, anders als z. B. eine Hoch-Dosis-Chemotherapie, weniger toxisch und belastend (nebenwirkungsarm), in der Folge sind jedoch auch die Ergebnisse (*Response*, *Remission*) bislang wenig zufriedenstellend [10;13;26;33;54;64]. Zu den nicht-dosisintensiven Chemotherapien sind Azacitidin und niedrig dosiertes Cytarabin zu zählen, wobei Azacitidin nur zu Behandlung der akuten myeloischen Leukämie (AML) mit 20-30% Blasten und Mehrlinien-Dysplasie gemäß Klassifikation der World Health Organisation (WHO) [18] und niedrig-dosiertes Cytarabin als Monotherapie gar nicht zugelassen ist [19].

Die in diesem Abschnitt beschriebene Population entspricht der Zielpopulation gemäß der Zulassung von Decitabin und bezieht sich auf AML-Patienten der Altersklasse 65 Jahre und älter, die nicht für eine Standard-Induktionstherapie geeignet sind.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Decitabin hat seit dem 8.6.2006 den Status eines *Orphan Drug* für die Behandlung der akuten myeloischen Leukämie [30;31]. *Orphan Drug*-Produkte sind zur Behandlung seltener Krankheiten (*Orphan Diseases*) bestimmt. Sie werden für Patienten entwickelt, die an einer Krankheit leiden, für die es noch keine oder zumindest keine befriedigende Behandlung gibt. Von

diesen Krankheiten ist nur ein kleiner Teil der Bevölkerung (meist seit Geburt oder früher Kindheit) betroffen (in Europa: Inzidenz weniger als 1/2.000) [69].

Eine ungünstige Prognose und eine hohe Morbidität sowie die geringe Anzahl therapeutischer Optionen und die unzureichende Verträglichkeit und Wirksamkeit zugelassener Arzneimittel definieren den therapeutischen Bedarf für ältere Patienten (Alter über 65 Jahre) mit einer AML.

Abbildung 5 zeigt die Einordnung von Decitabin zu den bereits zugelassenen Therapien bei der akuten myeloischen Leukämie (AML) und dem myelodysplastischen Syndrom (MDS).

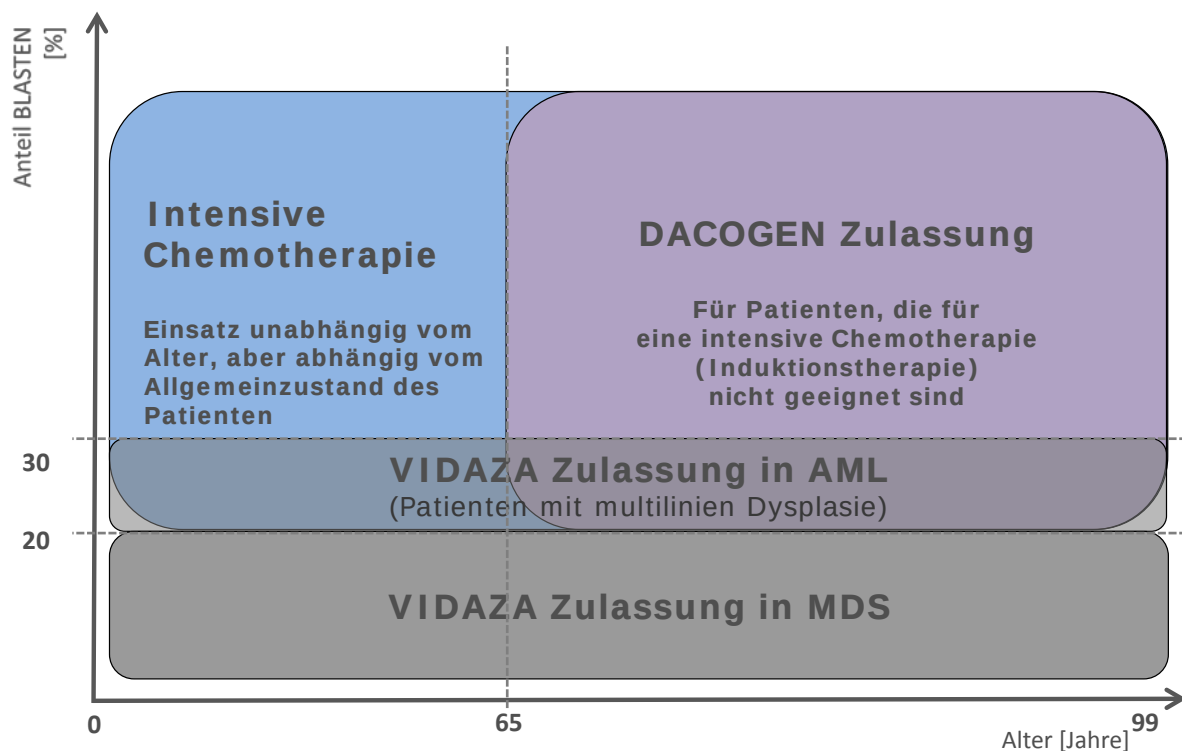


Abbildung 5: Decitabin und die bereits zugelassenen Therapien bei der akuten myeloischen Leukämie (AML) und dem myelodysplastischen Syndrom (MDS)

Quelle: Eigene Darstellung auf Basis der Fachinformationen.

Im Folgenden wird auf die bisher unzureichend therapeutisch abgedeckten patientenrelevanten Aspekte Mortalität, Morbidität und Lebensqualität näher eingegangen.

Mortalität

Bei Patienten mit diagnostizierter AML, und besonders bei über 65-Jährigen, sind die Überlebensraten trotz vorhandener Therapiemöglichkeiten weiterhin niedrig.

Für über 60-Jährige ergibt sich aus klinischen Studien eine Sterberate von 31 % innerhalb von sechs Monaten. Für Patienten, die sich nicht für eine intensive Chemotherapie eignen, beträgt die Sterberate in den ersten sechs Monaten nach Diagnosestellung etwa 48 % [5].

Katarjian *et al.* (2010) [53] stellten bei ihrer Analyse von Patientendaten aus den Jahren 1990-2008 fest, dass auch wenn die intensive Chemotherapie mit Cytarabin als angemessener Therapiestandard gilt, die mediane Gesamtüberleben nach fünf Jahren bei Patienten ab 70 Jahren mit 4,6 Monaten (95 % KI 3,9-6,0) eher kurz ist. Die 1-Jahresüberlebensrate lag bei nur 28 %.

Eine aktuelle Analyse des SEER (*Surveillance, Epidemiology and End Results*) Registers (2012) [68], welches Informationen zu Krebsstatistiken in den USA bereitstellt, zeigte, dass 38,6 % der älteren AML-Patienten (Alter ≥ 65 Jahre, $n=5.480$) eine Leukämietherapie erhalten, jedoch 52,7 % (37,5 % der behandelten Patienten) in den ersten zwei Monaten nach Diagnosestellung verstarben. Das Ergebnis war signifikant vom Alter und dem Grad an Komorbidität (gemessen mit dem *Charlson Comorbidity Index*, CCI) abhängig. Das mediane Gesamtüberleben betrug sechs Monate in der Gruppe der behandelten Patienten und zwei Monate in der Gruppe der unbehandelten Patienten. Als Prognosefaktoren für das Gesamtüberleben konnten das jüngere Alter, ein höheres Einkommen, keine vorangegangene MDS Diagnose und ein niedriger CCI identifiziert werden.

Auch Büchner *et al.* (2005) [13] stellten in einer Analyse bei 1.934 Patienten mit *de novo* AML fest, dass das Alter einen erheblichen Einfluss auf das Gesamtüberleben hat. Der Anteil am Langzeitüberleben von Patienten unter 60 Jahren lag in den Studien nicht über 40 %, bei Patienten über 60 Jahren bei weniger als 15 % (Abbildung 6).

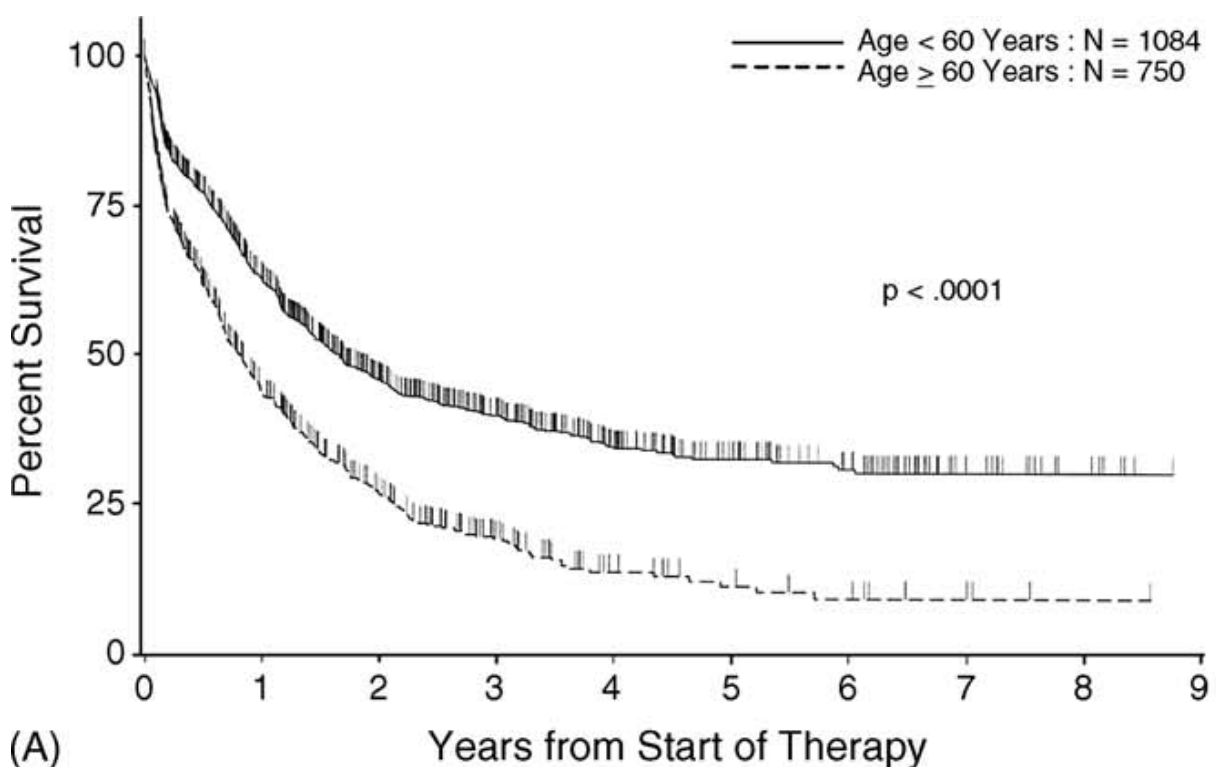


Abbildung 6: Überleben von *de novo* AML-Patienten aus zwei Studien der AMLCG
Quelle: [13].

Das mediane Gesamtüberleben in populationsbezogenen Studien bei älteren Patienten liegt nach Luger *et al.* (2010) [57] nach drei Jahren zwischen 9-10 % und nach fünf Jahren nur zwischen 3-8 %. Bei über 60-jährigen Patienten betrug das Überleben nach fünf Jahren weniger als 10 %, verglichen mit 36-50 % bei jüngeren Patienten [57;72].

In den letzten 20 Jahren zeigte sich, dass bei jüngeren Patienten erhebliche Therapiefortschritte und Überlebensvorteile erzielt werden konnten. In der Altersklasse 65 Jahre und älter verstirbt die überwiegende Zahl der Patienten jedoch immer noch innerhalb von zwei Jahren nach Diagnosestellung an ihrer Erkrankung (Tabelle 3-0 H) oder an therapiebedingten Komplikationen, woraus sich eindeutig der therapeutische Bedarf für zukünftige Therapien ableitet [13;72;92].

Tabelle 3-0 H: Schätzung des relativen 5- und 10-Jahres-Gesamtüberleben von AML-Patienten in Prozent für die Perioden 1980/84 und 2000/4

		Kalenderjahr					
		1980-1984		2000-2004			
	Alter	Punkt-schätzer (%)	Standard-fehler	Punkt-schätzer (%)	Standard-fehler	Anstieg in %	p-Wert*
5-Jahres-Überleben	Alle	8,4	0,6	19,5	0,7	11,1	<0,0001
	15-34	17,4	2,2	52,3	2,6	34,9	<0,0001
	35-54	16,9	1,9	36,6	1,9	19,7	<0,0001
	55-64	6,7	1,4	19,9	1,9	13,2	<0,0001
	65-74	3,0	0,9	9,2	1,3	6,2	<0,0001
	75+	3,8	1,1	2,5	0,7	-1,3	0,54
10-Jahres-Überleben	Alle	5,6	0,7	17,1	0,7	11,5	<0,0001
	15-34	13,5	2,2	47,9	2,7	34,4	<0,0001
	35-54	11,6	1,9	33,6	1,9	22,0	<0,0001
	55-64	5,6	1,4	17,9	2,0	12,3	<0,0001
	65-74	1,2	0,6	4,5	1,2	3,3	<0,0001
	75+	0,1	-	1,0	0,5	0,9	0,55
* für den Trend von 1980-1984 zu 2000-2004 Die APL war für die Analyse nicht ausgeschlossen und betrug über den Zeitraum konstant 5 %. Quelle: [72].							

Für ältere Patienten mit AML gibt es generell wenige Daten zu bedarfsgerechten Therapiemöglichkeiten. Möglicherweise liegt dies an der Schwere und der Subjektivität der Entscheidungsfindung. Validierte Kriterien für die Entscheidungsfindung, welcher ältere Patient mit einer AML von welcher Therapieoption profitiert, existieren bisher nicht. In vielen Therapie-

studien wurden nur Patienten bis zu einer Obergrenze um das 55.-65. Lebensjahr eingeschlossen. Dies führt zu verzerrten Ergebnissen hinsichtlich der Wirksamkeit der vorhandenen Therapien [26]. Dies kann darin begründet sein, dass häufig vorhandene Komorbiditäten und eine reduzierte Belastbarkeit im höheren Lebensalter nur in geringerem Umfang Therapien mit der Dosisintensität zulassen, wie sie bei jüngeren Patienten eingesetzt wird. Dies determinierte den noch ungedeckten Bedarf an weiteren Studien und damit an neuen Therapieoptionen insbesondere in der älteren Population (≥ 65 Jahre) [10;13;26;92].

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass sich in den letzten 20 Jahren zwar die Überlebenswahrscheinlichkeit für Patienten ≥ 65 Jahre mit einer AML verbessert hat, der Anteil derjenigen Patienten, die fünf Jahre oder länger leben, aber immer noch deutlich weniger als 15 % beträgt.

Morbidität

Gerade für Patienten mit einem höheren Alter (≥ 60 Jahre), einem ECOG PS 2 oder größer, mit prognostisch schlecht balancierter Zytogenetik (*Poor-Risk Cytogenetics*) und Patienten mit Komorbidität ist eine intensive Induktionschemotherapie nicht geeignet. Zudem können sich Patienten auch aus anderen Gründen gegen eine intensive Chemotherapie entscheiden [10;13;26;92]. Bei der intensiven Chemotherapie zeigt sich eine höhere Inzidenz an Toxizität, die in veränderten Anforderungen an die SC resultiert. Die nicht-dosisintensiven Therapiemöglichkeiten sind für diese Patienten weniger toxisch und belastend (nebenwirkungsarm). Aber auch die Ergebnisse existierender Therapien sind in Bezug auf die Morbidität der AML bislang wenig zufriedenstellend und erzeugen einen weiter bestehenden therapeutischen Bedarf [74].

Schwächen der aktuellen Therapien

- **Bei einer Therapie mit niedrigdosiertem Cytarabin** werden bei Patienten mit AML und MDS Ergebnisse bis hin zur Vollremission erreicht [15;19]. Es gilt als Therapiestandard für ältere AML-Patienten und wird ambulant oder im Rahmen der häuslichen Pflege verabreicht. Cytarabin ist in Deutschland jedoch nur in Kombination mit anderen Zytostatika in konventionellen (hohen) Dosen für die Remissionseinleitung, Konsolidierung und Erhaltungstherapie akuter nichtlymphatischer Leukämien zugelassen. Die intramuskuläre und subkutane Anwendung von Cytarabin ist nur für die Remissionserhaltungstherapie zugelassen [19]. In einer Vergleichsstudie [15] zeigte niedrigdosiertes Cytarabin (20 mg zweimal täglich für zehn aufeinanderfolgende Tage) eine überlegene Wirksamkeit gegenüber SC (d. h. Hydroxyurea) bei erwachsenen Patienten mit AML und MDS mit hohem Risiko. 90 % der Patienten in beiden Armen waren 65 Jahre und älter. Niedrigdosiertes Cytarabin erzielte in dieser Studie eine höhere Vollremissionsrate (18 % vs. 1 %; HR 0,15; 95 % KI 0,06-0,37; $p=0,00006$) und eine höhere Gesamtüberlebensrate (HR 0,60; 95 % KI 0,44-0,81; $p=0,0009$), die aufgrund erreichter Vollremission zustande kam (Dauer des medianen Überlebens bei Vollremission: 80 Wochen gegenüber 18 Wochen bei Patienten ohne Vollremission) [15]. Beim Vergleich mit SC profitierten Patienten mit ungünstigem zytogenetischen Profil

in Bezug auf das Gesamtüberleben von niedrigdosiertem Cytarabin jedoch nicht [15]. Zudem gab es für andere klinische Endpunkte keinen Nutznachweis. Niedrigdosiertes Cytarabin hat im Vergleich mit SC einen Nutzen in Bezug auf eine Vollremission.

- Aktuell ist eine **Therapie mit Azacitidin** nur bei Patienten mit AML (20-30 % Blasten im Knochenmark) und multilinearer Altersdysplasie gemäß WHO-Klassifikation angezeigt [18;54]. Azacitidin wurde in zwei Studien mit Patienten untersucht, die eine refraktäre Anämie mit einem Überschuss an Blasten in Transformation gemäß FAB-Klassifizierung (RAEB-t; 20 %-30 % Blasten im Knochenmark) aufwiesen. In beiden Studien wurden nach Neudefinition der AML gemäß WHO-Kriterien (≥ 20 % Blasten im Knochenmark) Subgruppen-Analysen durchgeführt [32;85]. Allerdings ist zu beachten, dass die Phase-III-Studie AZA-001 ursprünglich mit Hochrisiko-Patienten durchgeführt wurde (MDS der Stufe Intermediate-2 und Hochrisiko-MDS) [85]. Diese schloss Patienten mit refraktärer Anämie ein, die von einem Überschuss an Blasten in Transformation (RAEB-t) begleitet wird, was nach den WHO-Kriterien als AML gilt (≥ 20 % Blasten im Knochenmark, Mindestwert für die Diagnose AML). Bei AML-Patienten mit einem geringen Blastenanteil im Knochenmark (20-30 %) konnte Azacitidin das mediane Gesamtüberleben verlängern (19,3 Monate [85] bis 24,5 Monate [32]), während Patienten unter konventioneller Therapie ein kürzeres, medianes Gesamtüberleben erzielten (SC: 13,4 Monate; niedrigdosiertes Cytarabin: 17,0 Monate; intensive Chemotherapie: 14,2 Monate) [32]. Das Durchschnittsalter der Patienten in den Studien betrug 65 [85] bzw. 75 [32] Jahre. Der Anteil der unter 65-Jährigen betrug 40 % [85] bzw. 25 % [32].
- Silverman *et al.* (2006) [85] publizierten eine Post-hoc-Analyse von drei veröffentlichten Studien (n=309) mit Azacitidin, in denen die WHO-Klassifizierung für MDS und AML sowie die IWG-Kriterien für Therapieantworten zugrunde gelegt worden waren. Zwischen 10 % und 17 % der mit Azacitidin behandelten Patienten erreichten nach dieser Analyse eine Vollremission. Die mediane Überlebensdauer der in den Azacitidin-Arm randomisierten AML-Patienten (n=27) betrug 19,3 Monate, während diejenige der Patienten im Beobachtungsarm (n=25) 12,9 Monate betrug. Im klinischen Behandlungsalltag verlängerte Azacitidin nachweislich das Gesamtüberleben bei älteren, unbehandelten AML-Patienten mit Leukozytenzahlen von $<10 \times 10^9/l$ [58]. Obwohl es das Gesamtüberleben verlängert, ist Azacitidin nur bei Patienten indiziert, die an der nach beiden Klassifizierungssystemen am wenigsten aggressiven Form von AML leiden.
- Al-Ali *et al.* (2012) [2] veröffentlichte jüngst eine einarmige Phase-II-Studie der *Ost-deutschen Studiengruppe für Hämatologie und Onkologie* (OSHO), bei der insgesamt 40 Patienten mit AML eingebracht wurden. Hiervon waren 20 Patienten neu diagnostiziert und weitere 20 Patienten nach einer Vorbehandlung rezidiert. 5-Azacitidin wurde an den Tagen 1-5 mit jeweils 75 mg/m^2 verabreicht und am Tag 28 wiederholt. Im Median erhielten die Patienten in der Folge drei Zyklen der Behandlung. Die aggregierte Response (CR, PR und hämatologisches Ansprechen) betrug in der Gruppe

der neudiagnostizierten Patienten 50 %. Die Overall Response (CR=10 %, PR=15 %) war 25 %. Nach einem medianen Follow-up von 13,1 Monaten betrug das Gesamtüberleben in der Gruppe der Patienten mit neu diagnostizierter AML 7,7 Monate vs. 2,9 Monate für Patienten mit einem Rezidiv. Aus dieser Studie geht hervor, dass im Vergleich zu der oben beschriebenen AZA-001-Studie bei einer vergleichbaren Patientenpopulation wie in der DACO-016 Studie auch kein längeres Gesamtüberleben mit 5-Azacitidin erreicht wird.

- Die **(palliativ) unterstützenden Maßnahmen (Supportive Care [SC])** bestehen aus dem Einsatz von Antibiotika, Transfusionen von Erythrozyten und Thrombozytenkonzentraten, Infektionsprophylaxe und -therapie sowie der allgemeinen medizinischen Versorgung krankheitsassoziierter Probleme bzw. der Symptomlinderung [13;26;64;92].

Ergänzend zu den zuvor beschriebenen Therapieoptionen, wird nachfolgend ein kurzer Abriss der Nebenwirkungsprofile dargestellt.

Tabelle 3-0 I: Häufigkeit von hämatologischen Toxizitäten Grad 3/4 bei AML-Patienten mit niedriger Blastenzahl im Knochenmark bei verschiedenen Therapieoptionen

Behandlung	N	Anämie % (n)	Neutropenie % (n)	Thrombozytopenie % (n)
Azacitidin	53	56,6 (30)	94,3 (50)	90,6 (48)
Unterstützende Therapie	25	72,0 (18)	76,0 (19)	68,0 (17)
Quelle: [32].				

Unter Behandlung mit niedrigdosiertem Cytarabin traten häufiger Infektionen auf (45,0 %) als unter Behandlung mit Hydroxyurea (21,0 %) [15]. Die Herztoxizitätsrate von Cytarabin im ersten und zweiten Zyklus (10,0 %/4 %) war vergleichbar mit der Herztoxizitätsrate von Hydroxyurea (11 %/5 %) [15].

Übelkeit und Erbrechen traten zwar unter niedrigdosiertem Cytarabin seltener auf (1 %) als unter der Kombination von niedrigdosiertem Cytarabin und Arsentrioxid (7 %) [14]. Jedoch wurden beim Vergleich von niedrigdosiertem Cytarabin mit Hydroxyurea Übelkeit und Erbrechen ähnlich häufig im ersten und zweiten Zyklus beobachtet (niedrigdosiertes Cytarabin: 6 %/2 %; Hydroxyurea: 6 %/2 %) [15].

Verglichen mit SC ging eine Therapie mit Azacitidin mit einer erhöhten Rate an Thrombozytopenien und Neutropenien (hämatologische Nebenwirkungen Grad 3/4) einher [32]. Außerdem wurde ein Zusammenhang zwischen Azacitidin und gastrointestinalen Ereignissen (60,6 %), u. a. Übelkeit und Erbrechen (in der Regel Grad 1-2), sowie Reaktionen an der Einstichstelle (77,1 %, i. d. R. Grad 1-2) festgestellt [18]. Alle Studien lieferten jedoch nur begrenzte Daten zur Verträglichkeit und nur eine Studie berichtete über Therapieabbrüche bei Azacitidin [32]. In der AZA-001-Studie war die Abbruchquote aufgrund von Nebenwirkungen in beiden Behandlungsarmen ähnlich hoch (Azacitidin: 7,3 % vs. SC: 5,2 %) [32].

Neben dem weiterbestehenden Mangel auf therapeutischer Seite hinsichtlich Symptomlinderung und Kontrolle der Erkrankung zeigt auch die Entwicklung der durchschnittlichen Krankenhausverweildauer wenig Veränderungen in den letzten 10 Jahren (Abbildung 7).

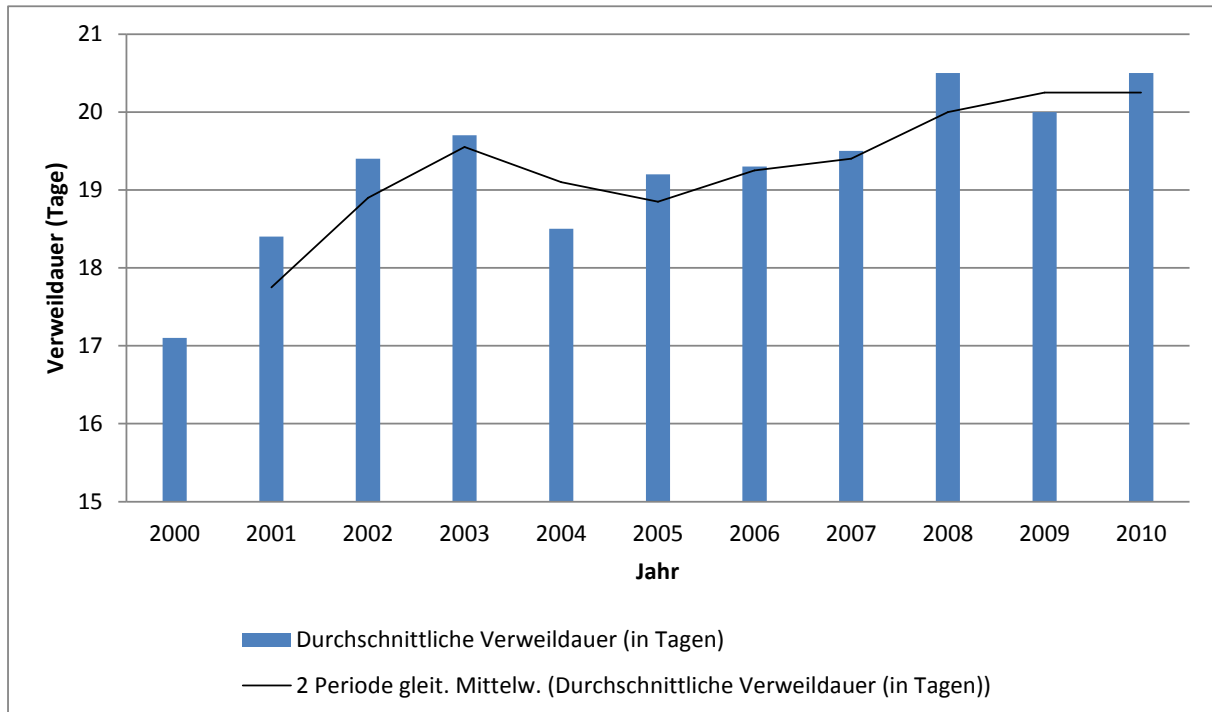


Abbildung 7: Entwicklung der durchschnittlichen Krankenhausverweildauer in Tagen in der Diagnose C92.0 (AML)

Quelle: [40].

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass, im Gegensatz zu Patienten vor dem 60. Lebensjahr, für Patienten ≥ 60 Jahre keine allgemein anerkannten Therapiestrategien existieren. Mit den aktuellen Therapieoptionen sind die Prognosen weiterhin schlecht, so dass Symptomkontrolle und Krankheitsstabilität für Patienten ≥ 65 Jahre immer noch als Therapieziele im Vordergrund stehen. Dabei sollten lange Hospitalisierungen vermieden werden.

Lebensqualität

Der Aspekt der Lebensqualität hat sich zu einem bedeutenden Kriterium in der onkologischen Therapie entwickelt. Daten, die eine Kategorisierung der gesundheitlichen Lebensqualität von über 60-jährigen AML-Patienten vornehmen, stehen nur in begrenztem Umfang zur Verfügung. Die Quantifizierung der gesundheitlichen Lebensqualität von AML-Patienten im zeitlichen Verlauf stellt ebenfalls eine Herausforderung dar. Innerhalb von Studien ergeben sich aufgrund der Schwere der Erkrankung relativ hohe Ausfallquoten bei Erhebungen, die zu signifikanten Verzerrungen führen können. Deshalb sind Studiendaten über die langfristigen spezifischen Auswirkungen von AML auf die gesundheitliche Lebensqualität schwierig zu interpretieren [75]. Das in der klinischen Forschung am häufigsten genutzte Instrument zur Messung der Lebensqualität bei AML-Patienten ist der EORTC QLQ-C30 (*EORTC Quality-*

of-Life-Questionnaire C-30) [28;55]. Dieser liegt in mehr als 20 Sprachen vor und besteht neben dem „Kernfragebogen“ aus einem ergänzenden, krankheitsspezifischen Modul.

Veröffentlichte Daten zeigen, dass die Lebensqualität bei Diagnosestellung von über 60-jährigen AML-Patienten im Vergleich zur gleich alten, gesunden Allgemeinbevölkerung eingeschränkt ist [3;67]. Es zeigte sich in beiden Studien, dass die Werte für den Allgemeinzustand, für die körperliche und kognitive Leistungsfähigkeit sowie das emotionale Befinden und die Fähigkeit zur Alltagsbewältigung bei für die Standard-Induktionstherapie unzugänglichen AML-Patienten niedriger waren als bei AML-Patienten, die für eine Standard-Induktionstherapie geeignet sind.

Erschöpfung (häufig auch als *Fatigue* bezeichnet) wurde bei den über 60-jährigen AML-Patienten mit dem EORTC QLQ-C30 als gravierendstes Symptom bewertet [3;4;67]. Erschöpfung wurde als Parameter identifiziert, der umgekehrt korreliert mit den Angaben zum allgemeinen Gesundheitszustand sowie wichtigen Subdomänen der Lebensqualität und den subjektiven Angaben zu den Aktivitäten des täglichen Lebens [4]. Bis zu 98 % der über 60-jährigen AML-Patienten klagten bei Diagnosestellung über einen erhöhten Grad an Erschöpfung, und 29 % der AML-Patienten klagten über schwere Erschöpfung [3]. Sechs Monate nach Diagnose klagten 93 % der über 60-jährigen AML-Patienten unter Therapie über Erschöpfung [3]. Erschöpfung korrelierte zudem signifikant positiv mit dem Allgemeinzustand, der körperlichen Leistungsfähigkeit und Depressionen ($p < 0,001$) [3]. Bei der Diagnosestellung klagten Patienten, die für eine Standard-Induktionstherapie nicht in Betracht kamen, über stärkere Erschöpfung (gemäß Mittelwerten nach *FACT-F-Skala* und *QOL-E-Fatigue-Skala*) als Patienten, denen bei Aufnahme eine Standard-Induktionstherapie angeboten wurde, wenngleich die Unterschiede statistisch nicht signifikant waren [3;67].

Daten zur Lebensqualität von Patienten mit AML wurden auch von deutschen Studiengruppen erhoben. Eine Studie der AMLCG [84] untersuchte in einer longitudinalen Erhebung (1992-1997) die Lebensqualität bei 101 Patienten bei intensivierter und verlängerter Therapie mit kurativem Hintergrund. Die Erfassung erfolgte an zwölf Zeitpunkten mit Hilfe des EORTC-QLQ C30-Fragebogens. Insgesamt ergaben sich keine Unterschiede zwischen den über und unter 60-Jährigen. Im Ergebnis konnte gezeigt werden, dass eine verlängerte, intensive Behandlung keinen negativen Einfluss auf die Lebensqualität hatte. Am Ende der stationären Behandlung (T8) berichteten alle Patienten eine signifikante Verbesserung der subjektiv berichteten Lebensqualität im Vergleich zum Therapiebeginn (T1) (Abbildung 8). Während der ambulanten Behandlung (T9-T12) wurde über keine Veränderung berichtet.

Global Health Status - Quality of Life

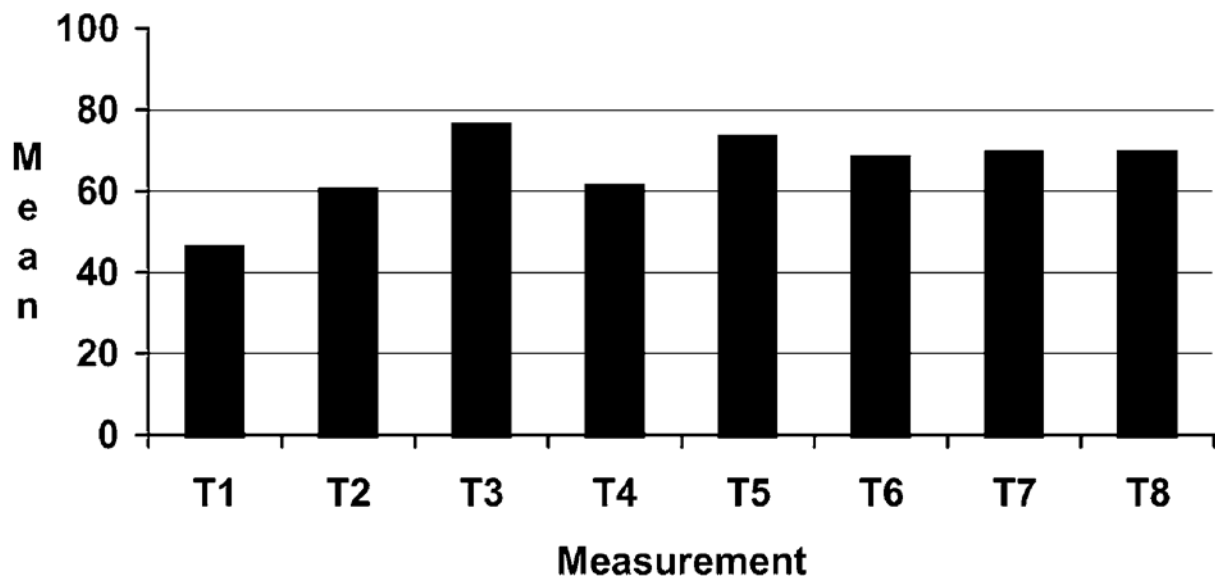


Abbildung 8: Veränderung der Subskala „Lebensqualität“ während der stationären Therapie zu verschiedenen Zeitpunkten (T).

Quelle: [84], Ein höherer Score indiziert eine bessere Lebensqualität.

Zu fast allen Zeitpunkten der stationären Therapie bestand ein höherer Grad an Erschöpfung und Appetitlosigkeit im Vergleich zu Dyspnoe, Schmerz und Übelkeit/Erbrechen. Zum Ende der Therapie klingen die Symptome ab (Abbildung 9). Es wird angenommen, dass eine signifikant hohe Korrelation zwischen der subjektiven Lebensqualität und dem Grad an Erschöpfung sowie Appetitlosigkeit besteht. Aufgrund dieses Zusammenhangs lässt sich die Zunahme der Lebensqualität mit der Dauer der Therapie erklären.

QLQ-C 30 - Symptom Scales

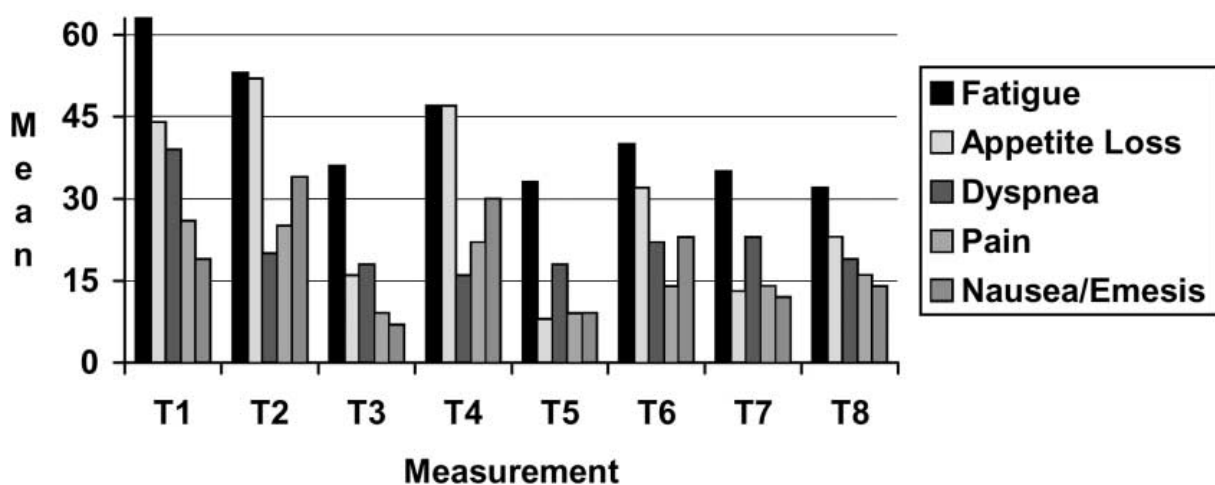


Abbildung 9: Veränderungen in der Symptom-Subskala während der stationären Therapie zu verschiedenen Zeitpunkten (T).

Quelle: [84], Ein höherer Score entspricht einem höheren Grad an Symptomen.

Zum Ende der stationären Therapie fühlten sich signifikant weniger Patienten depressiv ($p=0,00$), erschöpft und gereizt ($p=0,012$). Auch berichteten sie von einer gesteigerten Vitalität ($p=0,00$) (Abbildung 10).

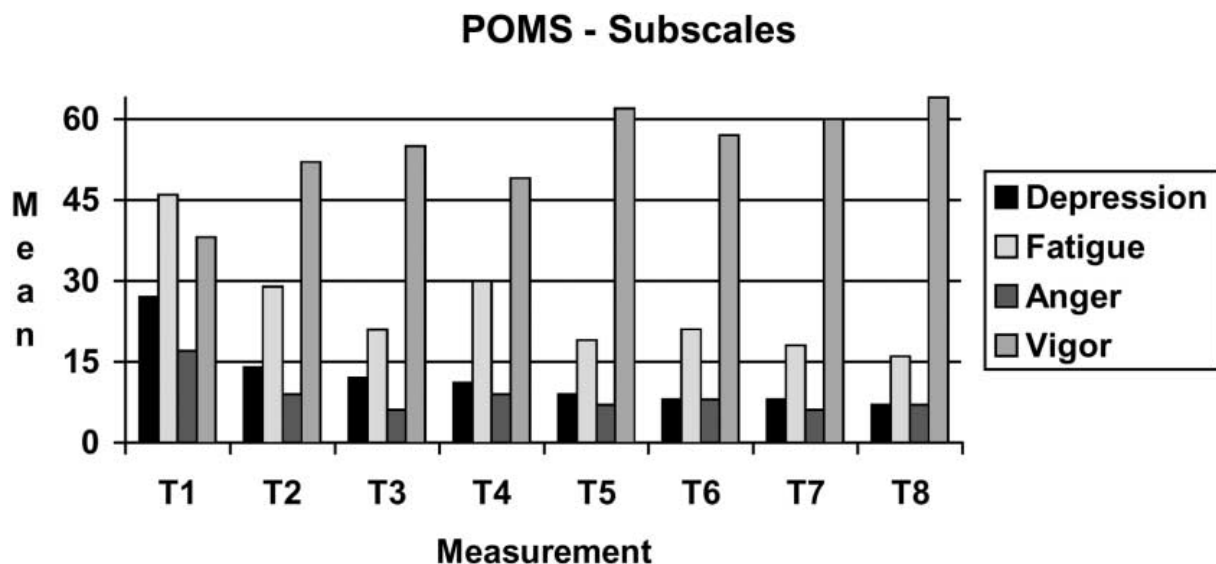


Abbildung 10: Veränderung der Stimmungszustände während der stationären Therapie zu verschiedenen Zeitpunkten (T).

Quelle: [84], Ein höherer Score entspricht einen höheren Grad an Symptomen.

Auch Kühnbach (2008) [56] berichtet, dass die meisten Patienten zu Beginn einer AML-Therapie eine deutlich verringerte Lebensqualität gegenüber dem Rest der Bevölkerung aufweisen. Dies äußert sich vor allem durch signifikant schlechtere Ergebnisse in den Bereichen Rollenfunktion, soziale Funktion, kognitive Funktion, Erschöpfung und finanzielle Schwierigkeiten. Kühnbach zeigt weiter auf, dass ältere sowie nicht allogene transplantierte Patienten in der Normalbevölkerung schlechtere Lebensqualitätswerte aufweisen als jüngere oder allogene transplantierte Patienten. Im Verlauf der Therapie stellen sich bei älteren oder nicht allogene transplantierten Patienten im Gegensatz zu jüngeren oder allogene transplantierten Patienten deutlich bessere Werte ein, die sich oft kaum noch von denen der Normalbevölkerung unterscheiden [56].

Die Ergebnisse der Studien zeigen, dass Erschöpfung der maßgebliche Faktor hinsichtlich der Beeinflussung von Lebensqualität, körperlicher Leistungsfähigkeit und emotionalem Wohlbefinden ist. Erschöpfung erschwert den Patienten die tägliche Routine zu bewältigen oder generell die Aktivität zu steigern.

Auch mit den aktuellen Therapien ist es nur in einem begrenzten Umfang möglich, den Grad der Erschöpfung zu mildern. Ebenso sind die hier dargestellten Ergebnisse und die Sensitivi-

tät des Tests für Patienten unter Therapie mit palliativem Hintergrund in nur begrenztem Maße übertragbar.

Vor diesem Hintergrund erscheint es als erwähnenswert, dass in einer kürzlich veröffentlichten Studie von Deschler *et al.* (2012) [21] neben den krankheitsbezogenen Risikofaktoren (Zytogenetik und Blastenzahl) Erschöpfung als Prädiktor für das Gesamtüberleben bei älteren Patienten identifiziert wurde. Für Patienten (n=107), die nicht-dosisintensiv behandelt wurden und einen schlechten Scorewert aufwiesen (Wert auf der EORTC QLQ C-30 Fatigue Subskala ≥ 50), war das Überleben signifikant kürzer als für Patienten mit einem besseren Wert (< 50) (SC: $p < 0,0001$ und hypomethylierende Substanzen: $p = 0,007$).

Ziel neuerer Therapien sollte es deshalb sein, ein hohes Maß an Lebensqualität so lange wie möglich aufrechtzuerhalten.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland an. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt erfolgen. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Aussagen über die Inzidenz und Prävalenz zur AML bei Erwachsenen in Deutschland sind zumeist Schätzwerte, die aufgrund der Seltenheit der Erkrankung zum Teil durch das Erhebungssetting beeinflusst werden können. Zwar existieren in einigen Bundesländern lokale Krebsregister, diese sind jedoch zum einen nicht flächendeckend, zum anderen meist nicht nach den Unterformen der Leukämie gegliedert und daher für die Abschätzung der Prävalenz und Inzidenz der AML wenig aussagefähig. Obschon in Deutschland nahezu 95 % aller Krebsfälle unter Kindern statistisch erfasst werden, existiert im Gegensatz zu den meisten angloamerikanischen und einigen skandinavischen Ländern bisher kein zentrales Register für die Erfassung von Leukämie-Erkrankungen unter Erwachsenen [48].

Die AML ist eine seltene Erkrankung, die nur bei etwa 3-4 von 100.000 Einwohnern pro Jahr auftritt [23;76]. Die AML ist mit einem Anteil von 80 % die häufigste der akuten Leukämien im Erwachsenenalter [25]. Nach Angaben des Robert Koch-Instituts (RKI) macht die Zahl der AML-Erkrankungen etwa 25-30 % aller Leukämie-Neuerkrankungen aus [73]. Die Wahrscheinlichkeit einer Erkrankung nimmt ab einem Alter von etwa 50 Jahren stark zu. Die meisten neu diagnostizierten Patienten sind älter als 60 Jahre. Das mediane Erkrankungsalter liegt bei etwa 60 Jahren [92]. Von den über 65-Jährigen erkranken je nach Datenquelle zwischen 15 und 20 pro Jahr und 100.000 Einwohnern in der Altersklasse neu an einer AML. Männer erkranken etwas häufiger als Frauen (ca. 58 % zu 42 %) [48].

Auch die Diagnosedaten der Krankenhäuser in Deutschland zeigen eine starke Konzentration von Patienten in den Altersklassen ab 60 Jahre, mit mehr stationären Fällen bei den Männern als bei den Frauen (Abbildung 11).

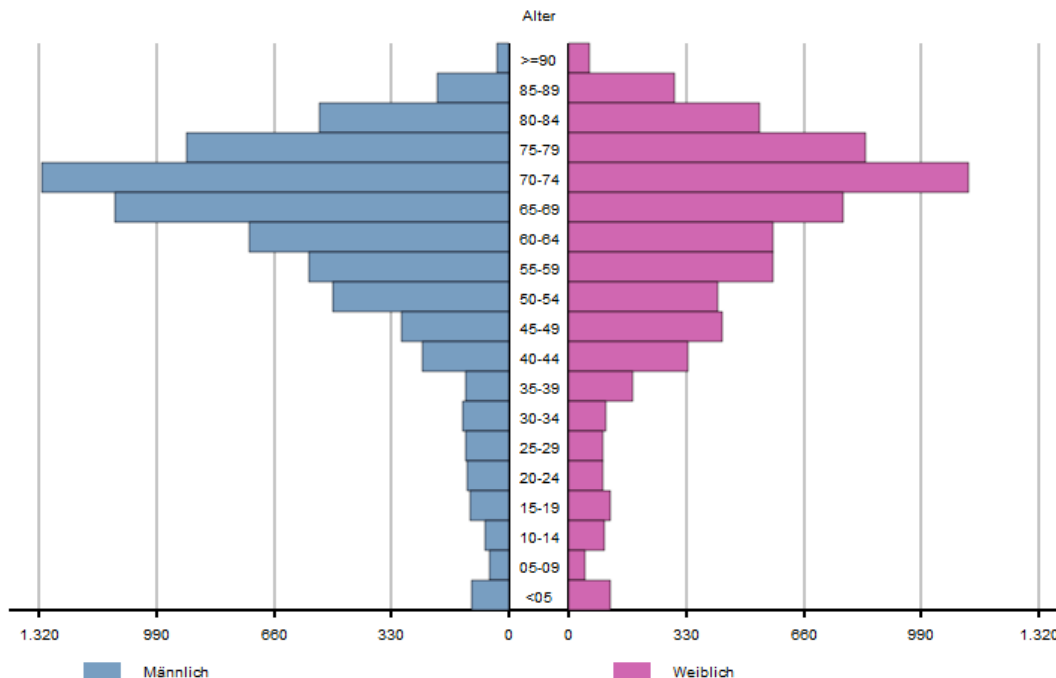


Abbildung 11: Altersverteilung der Krankenhausfälle mit einer Hauptdiagnose C92.0
Quelle: [38].

Der Anteil Patienten mit einer AML über 65 Jahre schwankt je nach Datenquelle zwischen 43,3 % in Krankenkassendaten [34;44;87], 55,1 % im Krankenhaus [40] und 64,4 % in der Literatur zur Epidemiologie der AML vom RKI [73]. Ergänzend wurde eine Datenanfrage beim der *Studienzentrale der Deutsch-Österreichischen Studiengruppe zur AML (AMLSG)* durchgeführt [78]. In der seit 2010 laufenden AMLSG BiO-Studie (ausschließlich Patienten mit neu diagnostizierter AML) beträgt der Anteil der über 65-Jährigen 49,3%. Im historischen Studienkollektiv (1993-2010) hingegen ist dieser Anteil geringer (15,7 %). Die AMLSG BiO-Studie (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01252485) ist eine nicht-interventionelle Diagnostik- und Registerstudie mit den Komponenten: schnelle molekulare Diagnostik, Erfassung der klinischen Verläufe, Biobanking und Plattform für genotyp-adaptierte Therapiestrategie. Es werden sogenannte *all-comers* mit neu-diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML) rekrutiert. Die Rekrutierung liegt seit November 2011 bei einem Median von 94 Patienten (*all comers*) pro Monat (Spannweite 71 bis 106 Patienten pro Monat). Dies führt zu einer Rekrutierungszahl von ca. 1.100 Patienten pro Jahr.

Bei den untersuchten Datenbanken der Krankenkassen und des AML-Registers ist ein Selektionsbias nicht auszuschließen. Der Anteil von 43,3 % ist möglicherweise nur für die ausgewerteten Krankenkassen spezifisch und nicht auf die Gesamtbevölkerung übertragbar. Beim ermittelten Anteil aus der Registeranfrage ist ein Selektionsbias durch die Vorgaben aus den

Studienprotokollen nicht auszuschließen. Der aus den RKI -Daten berechnete Anteil ist ebenfalls unsicher, da die zugrunde gelegten Daten zwar nach Altersgruppen spezifiziert waren, dafür aber sämtliche Leukämieformen (C91-C95) in Summe umfassten. Damit ist die altersspezifische Verteilung der AML-Neuerkrankungen nicht abgebildet und es kann lediglich der generelle AML-Patientenanteil von 25-29% an den Leukämieformen zugrunde gelegt werden. Die Krankenhausdiagnosedaten der GBE stellen die sicherste Angabe dar, auch wenn diese keinen Aufschluss über Patienten mit neu diagnostizierter AML oder bereits bestehender AML geben. In diesen Daten sind AML-Patienten mit der Hauptdiagnose C92.0, geschlüsselt nach Altersgruppen, erfasst.

Aufgrund der Einschätzung, dass es sich bei den Krankenhausdiagnosedaten des GBE um die sicherste Datenquelle handelt, wird bei den folgenden Berechnungen von einem Anteil der AML-Patienten ≥ 65 Jahre in Höhe von 55 % ausgegangen.

Wie beschrieben, liegen zur Inzidenz und Prävalenz in der Zielpopulation keine gesicherten Zahlen für Deutschland vor. Aus diesem Grund wurde versucht, einen Wert aus den identifizierten Angaben aus öffentlich zugänglichen Informationen [34;35;39;40;42;44;47;48;73;87] für die deutsche Bevölkerung schätzungsweise herzuleiten. Mit Hilfe zusätzlicher Daten aus einer Registeranfrage der AMLSG [78] wurde versucht, eine weitere Differenzierung vorzunehmen. Im Folgenden wird die Schätzung näher erläutert und exemplarisch für die jeweiligen zeitlichen Bezüge berechnet. Eine Differenzierung zwischen Männern und Frauen wurde nicht vorgenommen.

Es lassen sich mehrere Berechnungen gegenüberstellen, um zu einem möglichst aussagekräftigen Wert zu gelangen. Grundsätzlich wurde folgendermaßen vorgegangen:

- 1) Die gesamte deutsche Bevölkerung über 65 Jahre gilt als Ausgangspunkt für die Zielpopulation.
- 2) Den verschiedenen Datenquellen konnten entweder die Inzidenzraten, die inzidenten oder prävalenten Fallzahlen für ein bestimmtes Jahr für die Zielpopulation entnommen werden.
- 3) Der jeweils fehlende Wert wurde mit Hilfe zusätzlicher Daten des Statistischen Bundesamtes bzw. der Gesundheitsberichterstattung des Bundes oder der Registerabfrage rechnerisch ermittelt.

Inzidenz der ≥ 65 -Jährigen mit AML

Im Folgenden werden die Angaben zur Inzidenz auf Basis von Daten des RKI und SEER dargestellt sowie zwei weitere Quellen benannt.

Das RKI [73] berichtet für das Jahr 2008 in Deutschland eine Zahl von an Leukämie erkrankten Menschen von etwa 11.420 (6.340 Männer und 5.080 Frauen). Bei 25 % bzw. 29 % der Erkrankten wurde eine AML diagnostiziert. Ausgehend von dem oben diskutierten 55 % - Anteil neu erkrankter Leukämiepatienten im Alter von 65 Jahren und älter ergibt sich eine Fallzahl von 1.683 (mit 872 Männer und 811 Frauen) inzidenten Fällen. Auf Basis von Be-

völkerungsdaten der Gesundheitsberichterstattung für das Jahr 2008 und der Anzahl an Personen in der Altersklasse der ≥ 65 -Jährigen ($n=16.729.000$) lässt sich eine Inzidenzrate von aufgerundet 11 pro 100.000 Einwohner ($[1.683/16.279.000]*100.000$) für das Jahr 2008 ermitteln [39].

Hellenbrecht *et al.* (2003) [48] berichten Zahlen auf Basis einer Hochrechnung von 2.222 inzidenten Fällen von AML für Deutschland. Allerdings bezieht sich diese Hochrechnung auf Daten aus dem größten Krebsregister der USA (SEER) für die Jahre 1995-1999. Wird die Zahl von 2.222 Fällen auf die Bevölkerungszahl [39] des Jahres 1999 für die ≥ 65 -Jährigen umgerechnet, ergibt sich eine Inzidenzrate von 17 pro 100.000 Einwohner. Diese Hochrechnung ist aufgrund der Datenbasis für Deutschland kritisch zu betrachten. Limitationen zur Übertragbarkeit der Ergebnisse aus dieser Hochrechnung ergeben sich u. a. durch unterschiedliche Inzidenzen z. B. durch regionale Faktoren, unterschiedliche Klima- und Umweltbedingungen, unterschiedliche Definitionen/Einordnungen der Erkrankungen in einzelne Unterformen und Schwierigkeiten bei der statistischen Erfassung von Patienten aus höheren Altersklassen (z. T. nicht gemeldet/dokumentiert) [48].

Einen Inzidenzwert von 15 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner für Patienten über 65 Jahre berichten die Quellen *Rotes Buch Hämatologie und Onkologie* [47] und *Manual Leukämie* [35]. Bezogen auf die Bevölkerung in Deutschland im jeweiligen Publikationsjahr [39] entspricht dies einer inzidenten Fallzahl von 2.527 (2010) bzw. 2.535 (2009) Fällen.

Einen zusammenfassenden Überblick gibt die nachstehende Tabelle 3-0 J. Die Fallzahlen wurden um den Anteil der GKV Population ≥ 65 Jahre (90,7 %) aus 2010 bereinigt.

Tabelle 3-0 J: Inzidenzraten und Fallzahlen der AML für die Altersklasse 65 Jahre und älter aus verschiedenen Datenquellen

Quelle	Datenjahr	Inzidenz pro 100.000 Einwohner 65 Jahre und älter	Bevölkerung in der Altersklasse 65 und älter im Datenjahr	Fallzahl im jeweiligen Datenjahr	Anteil GKV im Jahr 2010 (90,7 %) [41]
RKI [73]	2008	11	16.729.013	1.683	1.526
Hellenbrecht [48]	1999	17	13.351.252	2.222	2.015
Rote Buch Hämatologie und Onkologie [47]	2010	15	16.844.293	2.527	2.292
Manual Leukämie [35]	2009	15	16.901.742	2.535	2.299

Prävalenz unter den ≥ 65 -Jährigen

Ausgehend von 315 in Abrechnungsdaten von Betriebskrankenkassen mit 1,47 Millionen Versicherten identifizierten Patienten mit gesicherter AML-Diagnose, ermittelten Tomeczkowski *et al.* (2012) [34;87] anhand einer altersadjustierten Hochrechnung eine Gesamtprä-

valenz von 13.836 AML-Fällen für das Jahr 2010, wovon wiederum 6.001 (Anteil 43,4 %) der Zielpopulation der über 65-Jährigen zugerechnet werden konnten.

Das RKI [73] berichtet für das Jahr 2008 im Rahmen der Berechnung einer 5-Jahres-Prävalenz eine Anzahl von 30.700 Leukämiepatienten in Deutschland, bei denen in den vorangegangenen fünf Jahren eine Leukämie diagnostiziert wurde und bei etwa einem Viertel der gemeldeten Fälle, eine AML diagnostiziert wurde. Daraus ergibt sich eine Fallzahl von 7.675 für das Jahr 2008. Wird ein Anteil von 55 % für die Altersklasse ≥ 65 Jahre angenommen, ergibt sich eine Fallzahl von 4.221 im Jahr 2008. Es sei angemerkt, dass die Berechnungen des RKI meist zu niedrig angesetzt sind, da sie sich auf Zahlen lokaler Krebsregister beziehen, die eine flächendeckende Erfassung erschweren [9]. Darüber hinaus gibt die 5-Jahres-Prävalenz nicht die Gesamtheit aller lebenden AML-Patienten in Deutschland wieder, da mittlerweile ca. 20 % der AML-Patienten das sechste Jahr nach ihrer Diagnose noch erleben (siehe auch Tabelle 3-0 H).

Für das Jahr 2004 gibt das RKI im Rahmen einer Schätzung auch die 10-Jahres-Prävalenz an. Danach liegt die Zahl bei 38.400 Patienten im Jahr 2004, bei denen bis zu zehn Jahre zuvor eine Leukämie aufgetreten war [9]. Daraus ergibt sich unter den zuvor getätigten Annahmen eine Fallzahl von 5.280 AML-Patienten von 65 Jahren und älter. Die Werte zur 5-Jahres-Prävalenz derselben Analyse ergeben eine Fallzahl von 3.355 ($n=24.400$ Leukämiefälle $\cdot 0,25$ berichteter Anteil AML in 2008 [73] = $6.100 \cdot 0,55$ Anteil 65 Jahre und älter = 3.355). Diese liegt damit ähnlich hoch wie die Fallzahl auf Basis der aktuelleren Daten aus 2008. Anhand der Unterschiede der 5- und 10-Jahresprävalenz im Jahr 2004 wird erkennbar, dass die 5-Jahresprävalenz aus dem Jahr 2008 eher eine Unterschätzung der Prävalenz ist. Eine 10-Jahresprävalenz wurde vom RKI für das Jahr 2008 leider nicht berichtet.

Mit Hilfe der durch die Gesundheitsberichterstattung des Bundes veröffentlichten Krankenhausdiagnosedaten [40] wurde eine gemeldete Fallzahl von 7.698 für die Altersklasse ≥ 65 Jahre ermittelt. Dies entspricht dem Anteil der ≥ 65 -Jährigen mit der Hauptdiagnose C92.0 von 55,1 %. Da es sich bei der Angabe um die Fallzahl handelt und diese nicht der Anzahl der betroffenen Patienten entspricht, ist von einer Überschätzung auszugehen. Umgekehrt werden Patienten ohne stationären Aufenthalt nicht in den Krankenhausdaten erfasst.

Werden die in der Gesundheitsberichterstattung berichteten Sterbefälle [42] für das Jahr 2010 als Ausgangswert genommen, ergibt sich unter der Annahme, dass 48,8 % [5] der Patienten in der Altersklasse ≥ 60 Jahre im ersten Jahr versterben, eine Fallzahl in Höhe von 4.387 für die Altersklasse ≥ 65 Jahre im Jahr 2010.

Tabelle 3-0 K: Prävalenz der AML für die Altersklasse 65 Jahre und älter

Quelle	Datenjahr	Prävalenz	Anteil GKV im Jahr 2010 (90,7 %) [41]
Kassendatenhochrechnung 2010 [34]	2010	6.001	5.443
RKI Datenzeitraum bis 2008 (5-Jahres-Prävalenz) [73]	2008	4.221	3.828
RKI Datenzeitraum bis 2004 (5-Jahres-Prävalenz) [9]	2004	3.355	3.043
RKI Datenzeitraum bis 2004 (10-Jahres-Prävalenz) [9]	2004	5.280	4.789
Gesundheitsberichterstattung des Bundes [40]	2010	7.698*	6.982*
Rückrechnung (eigene Berechnung)	2010	4.387	3.979
*Bei diesen Zahlen handelt es sich um Fallzahlen im stationären Bereich und nicht um Patientenzahlen.			

Die unterschiedlichen Datenbanken lassen sich nicht direkt miteinander vergleichen, da die Patienten auf unterschiedliche Weise erfasst werden. So sind in den Datenbanken der Krankenkassen alle Patienten erfasst, die im Auswertungszeitraum einen Arzt aufgesucht und eine AML-Diagnose erhalten haben. Dabei kann es sich um Erstdiagnosen aber auch um Diagnosen nach erfolgreicher Therapie gehandelt haben. Die 5-Jahres-Prävalenz des RKI ist eine Unterschätzung, da ein Teil der AML-Patienten auch im sechsten Jahr ihrer Diagnose noch leben. Dem gegenüber werden bei der Gesundheitsberichterstattung des Bundes Patienten ohne Krankenhausaufenthalt nicht erfasst und zudem Fallzahlen ausgewiesen, die keinen Rückschluss auf die tatsächliche Patientenzahl zulassen. Daher liegt hier eine Überschätzung vor. Demnach stellt eine 10-Jahres-Prävalenz die realistischere Schätzung dar.

Zusammenfassend ergibt sich für Inzidenz und Prävalenz der AML bei den über 65-Jährigen ein sehr heterogenes Bild. Je nach Datenbasis kann in Ermangelung zuverlässiger Daten für Deutschland von einer Inzidenz von zwischen 11-17 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner pro Jahr ausgegangen werden. Die Prävalenz liegt, je nach Ausgangsbasis, zwischen 3.355 und 7.698 Fällen. Dabei erkranken Männer etwas häufiger als Frauen (ca. 58 % zu 42 %) [48].

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Ausgehend von den Angaben des RKI [73], kann angenommen werden, dass sich die Zahl der Neuerkrankungen und die absolute Zahl der prävalenten AML-Fälle in den nächsten fünf Jahren nicht wesentlich verändern, ggf. nur leicht ansteigen wird.

Eine steigende Prävalenz wäre nach Darstellung des Robert Koch-Institutes mit verbesserten Überlebensraten und demographischen Veränderungen begründbar [9].

Tabelle 3-0 L: Entwicklung der Prävalenz und Inzidenz der AML für die Altersklasse 65 Jahre und älter

	berichtete Werte						fortgeschriebene Werte					
Jahr	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
Inzidenz	2.363	2.395	2.426	2.451	2.442	2.448	2.379	2.425	2.444	2.443	2.428	2.420
Prävalenz	5.600	5.700	5.800	5.900	6.000	6.100	6.200	6.300	6.400	6.500	6.600	6.700

Die Berechnung der Inzidenz erfolgt auf Basis der Bevölkerungsangaben aus der Gesundheitsberichterstattung (Tabelle: Bevölkerung zum Stichtag 31.12. des jeweiligen Jahres.) [39]. Dabei wurde von einem mittleren Inzidenzwert von 14,5 pro 100.000 Einwohner ausgegangen (Mittelwert aus Tabelle 3-0 J, Spalte 2: Inzidenz pro 100.000 Einwohner 65 Jahre und älter).

Die Berechnung der Prävalenz der AML wurde anhand der 10-Jahres-Prävalenz des RKI aus dem Jahr 2004 und der Krankenkassendaten aus dem Jahr 2010 vorgenommen, da bei diesen Datenquellen keine Limitationen offensichtlich sind.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-1 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).

Tabelle 3-1: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Decitabin (Dacogen®)	598

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-1 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran.

Decitabin ist zur Behandlung erwachsener Patienten ab einem Alter von 65 Jahren mit neu diagnostizierter *de novo* oder sekundärer akuter myeloischer Leukämie (AML) gemäß der Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation (WHO), für die eine Standard-Induktionstherapie nicht in Frage kommt, zugelassen [51]. Daraus ergibt sich, dass bereits vorthera-pierte Patienten nicht für eine Behandlung mit Decitabin in Frage kommen. In der Regel werden die Patienten mit AML zum Zeitpunkt der Diagnose aufgrund der Symptome und der begrenzten Lebenserwartung von wenigen Monaten zeitnah einer Therapie zugeführt.

Die Zielpopulation muss sich deshalb aus dem inzidenten Pool und nicht aus dem prävalenten Pool der Patienten speisen. Der prävalente Pool dürfte von der Anzahl Patienten mit AML größer sein, da er auch bereits erfolgreich und nicht-erfolgreich vorthera-pierte Patienten enthält.

Die angegebene Anzahl der AML-Patienten für die Altersklasse 65 Jahre und älter in der Zielpopulation stellen somit die inzidenten Fälle im Bereich zwischen 1.683-2.535 dar (Tabelle 3-0 J). Ausgehend von einem mittleren Inzidenzwert von 14,5 pro 100.000 Einwohner (Mittelwert aus Tabelle 3-0 J, Spalte 2: Inzidenz pro 100.000 Einwohner 65 Jahre und älter), kann im Jahr 2010 von einer mittleren Anzahl inzidenter Patienten 65 Jahre und älter in Höhe von 2.442 ausgegangen werden.

Der Anteil der Patienten, die im Alter von 65 Jahren und älter an einer AML leiden und eine intensive Chemotherapie erhalten, liegt nach Angaben der AMLSG für die AMLSG BiO-Studie bei ca. 73 %. Die AMLSG BiO-Studie erfasst in dieser Rubrik auch die Therapie der APL, die zu fast 100% einer intensiven Chemotherapie (ATRO + ATRA) zugeführt werden. Insofern sind diese Patienten nicht mehr in der Zielpopulation enthalten.

Somit reduziert sich die Anzahl der inzidenten Patienten um ungefähr weitere 73 % und liegt bereinigt auf den GKV-Anteil von 90,7 % [41] bei einer Zielpopulation von 598 Patienten in der Altersklasse ≥ 65 Jahre.

Bezogen auf die berichteten Anteile der AMLCG [13] ergeben sich für die *de novo* AML 413 Fälle (69 %), für die sekundäre AML 185 Fälle (31 %) für das Jahr 2010.

3.2.4 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-2 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-2: 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 (Dacogen®)	Behandlung erwachsener Patienten ab einem Alter von 65 Jahren mit neu diagnostizierter <i>de novo</i> oder sekundärer akuter myeloischer Leukämie (AML) gemäß der Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation (WHO), für die eine Standard-Induktionstherapie nicht in Frage kommt.	Beträchtlich	598

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-2 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2 angegeben) heran.

Für Decitabin liegt ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen in der gesamten Zulassungspopulation vor, die der gesamten Studienpopulation entspricht.

In der Studienpopulation haben Patienten mit einer *de novo* AML, einer Blastenzahl von >30 %, einem intermediären zytogenetischem Risiko, einem Alter >75 Jahre oder ECOG PS 2 signifikant von Decitabin profitiert, da sie ein längeres Überleben aufwiesen. Da 98 % der Studienpatienten mindestens einen dieser positiven Prädiktoren aufwiesen, haben somit nahezu alle Patienten von der Decitabin-Behandlung profitiert. Insofern liegt für die gesamte Studienpopulation ein Zusatznutzen mit dem Ausmaß beträchtlich vor.

Es ergibt sich eine Anzahl von 598 Patienten, für die ein beträchtlicher Zusatznutzen besteht.

3.2.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Ziel der Informationsbeschaffung für diesen Abschnitt war es, publizierte Informationen zu den allgemeinen Angaben für das Arzneimittel und die zugelassenen Anwendungsgebiete zu identifizieren. Der Suchraum wurde hierfür auf eine unsystematische Suche zur Orientierung bei PubMed (Limitationen: technical report, multicentre study, journal article, guideline, english abstract, Phase I-IV, Review, Metaanalysis, clinical trial, english, german) beschränkt sowie um eine Freihandsuche ergänzt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten zehn Jahre beschränkt. Weiterhin offene Punkte konnten durch Angaben aus Datenbanken und/oder Primärerhebungen ergänzt werden. Die Auswahl erfolgte nach best-verfügbarer Evidenz. Bei unsicherer Datenlage wurden, wenn verfügbar, weitere Quellen zur Validierung herangezogen.

3.2.1

Zur Beschreibung der Erkrankung, Therapie und Charakterisierung der Zielpopulation wurden (online verfügbare) Übersichtsartikel, Therapieleitlinien, Patienteninformationen und weiterführenden Informationen von Fachgesellschaften herangezogen.

Therapieleitlinien [23;24;26;33;54;64;65]:

Datenquelle: <http://www.dgho-onkopedia.de>, Suchwort: Akute Myeloische Leukämie bzw. Akute Promyelozytäre Leukämie, Suchdatum: 18.07.2012.

Datenquelle: <http://www.nccn.org>, Suchwort: Acute Myeloid Leukemia, Suchdatum: 26.06.2012.

Datenquelle: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>, Suchwort: acute myeloid leukaemia[Title/Abstract] or acute myeloid leukemia[title/abstract] Filters: published in the last 10 years; Practice Guideline; Guideline, Suchdatum: 12.07.2012.

Onlineinformationssysteme [11;48]:

Datenquelle: www.kompetenznetz-leukaemie.de, Suchwort: Akute Myeloische Leukämie, Suchdatum: 21.06.2012.

Weiterführende online verfügbare Informationen von Fachgesellschaften [16;36;50;91]:

Datenquelle: <http://www.orphan.net>, Suchwort: Acute Myeloid Leukemia, Suchdatum: 25.06.2012.

Datenquelle: <http://www.krebsgesellschaft.de>, Suchwort: Akute Myeloische Leukämie, Suchdatum: 25.06.2012.

Datenquelle: <http://leukaemialymphomaresearch.org>, Suchwort: Acute Myeloid Leukemia, Suchdatum: 18.07.2012.

Datenquelle: <http://www.iqwig.de>, Suchwort: Stammzelltransplantation, Suchdatum: 15.08.2012.

Fachinformationen [7;8;12;17-19;37;70;71]:

Datenquelle: <http://www.fachinfo.de>, Suchwort: Substanzname, Suchdatum: 23.10.2012.

Vertiefende Angaben zur Entstehung der AML [6;20;22] wurden in der Datenquelle: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed> mit der Suche: (((gain*[Title/Abstract]) AND loss*[Title/Abstract]) AND complex*[Title/Abstract]) AND karyotype*[Title/Abstract] Filters: published in the last 10 years; Review; Systematic Reviews am Suchdatum: 20.07.2012, generiert.

Darüber hinaus wurde über eine unsystematische Suche (Datenquelle: Google, Suchwort: Akute Myeloische Leukämie, Suchdatum: 20.07.2012) das „Manual Leukämien“ identifiziert [1;10;35;79;80].

Für die Differenzierung der AML, insbesondere hinsichtlich des zytogenetischen Risikos und Prognose, wurden zusätzlich Daten aus Reviews und Studien herangezogen [13;29;43;81-83;88]. Datenquelle: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>, Suchbegriff: Search ((cytogenetic[Title/Abstract]) AND risk[Title/Abstract]) AND acute myeloid leukemia[Title/Abstract] Filters: published in the last 10 years; Review, Suchdatum: 20.07.2012. Zusätzliche Informationen zur Behandlung der APL [86] wurden durch eine Handsuche identifiziert.

Angaben zu den Klassifikationssystemen der FAB und WHO wurden dem *Manual Leukämie* [1] und der nachstehenden Suche entnommen.

WHO [89;90]: Datenquelle: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>, Suchbegriff: Search (world health organization[Title]) AND classification[Title/Abstract] AND myeloid[Title/Abstract] Filters: published in the last 10 years, Suchdatum: 20.07.2012.

Zur Beschreibung des ECOG PS wurde auf die Homepage der Eastern Cooperative Oncology Group [27] und Juliusson *et al.* (2009) [52] verwiesen.

Die mittleren Krankenhausverweildauern wurden dem aktuellen Fallpauschalenkatalog [49] entnommen. Datenquelle: <http://www.g-drg.de>, Suchwort: Fallpauschalenkatalog > R60*, Suchdatum: 20.07.2012.

Angaben zur Altersverteilung in der Diagnose C92.0 (AML): Gesundheitsberichterstattung und NCI

Für weitere Informationen wurde auf die Bücher von Ehninger *et al.* (2008) [45;46;66;77] und Michl (2011) [59-63] zurückgegriffen. Diese wurden am 11.09.2012 in der Bibliothek der Medizinischen Hochschule Hannover entliehen.

3.2.2

Informationen zu *Orphan Disease*-Status der AML und dem *Orphan Drug*-Status von Decitabin können auf der EMA Homepage nachgeschlagen werden [30]. Datenquelle: <http://www.ema.europa.eu/ema/>, Suchbegriffe: Decitabine, Suchdatum: 12.07.2012 und Datenquelle: <http://www.orphan.net>, Suchbegriffe: AML, Suchdatum: 12.07.2012. Das Dokument zur COMP Entscheidung [31] wurde vom pU zur Verfügung gestellt. Die Definition einer *Orphan Disease* wurde direkt der Homepage für seltene Erkrankungen (orpha.net [69]) entnommen.

Angaben zur hohen Mortalität in der Patientenpopulation 65 Jahre und älter wurden aktuellen Veröffentlichung von Registerdaten und Studien entnommen [5;53;57;67;68;72]. In Ermangelung deutscher Daten wurde dabei auch auf Auswertungen internationaler Daten zurückgegriffen. Datenquelle: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>, Suchbegriff: (((survival[Title/Abstract]) AND acute myelo* leukemia[Title/Abstract]) AND (elderly[title/Abstract] OR old*[title/abstract])) Filters: Abstract available; Free full text available; published in the last 5 years; Humans; Journal Article, Suchdatum: 20.07.2012. Darüber hinaus bestätigt sich der therapeutische Bedarf in Bezug auf den Patientenrelevanten Endpunkt der Gesamtmortalität für die Population ≥ 65 Jahre innerhalb der Übersichtsarbeiten von Braess *et al.* (2009), Büchner *et al.* (2005), Döhner *et al.* (2010) und Wedding *et al.* (2003) [10;13;26;92]. Diese wurden bereits mit der Suche im vorherigen Abschnitt identifiziert.

Die bestehende hohe Morbidität wurde anhand der Schwächen der aktuell verfügbaren Therapien belegt. Diese erschließen sich aus aktuellen Therapieempfehlungen [10;13;26;92] und innerhalb eines kürzlich veröffentlichten Forschungsartikels [74]. Für alle aufgeführten nicht-

dosisintensiven Therapieoptionen (Cytarabin und Azacitidin) wurden Informationen aus relevanten RCT [14;15;32;58;85] (Datenquelle: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/advanced>, Suchbegriff: (Cytarabine[Title/Abstract] OR Ara-C[title/abstract]) AND low-dose[title/abstract] Filters: published in the last 10 years; Randomized Controlled Trial, Suchdatum: 12.07.2012) und den Fachinformationen [18;19] (Datenquelle: <http://www.fachinfo.de>, Suchbegriff: Cytarabin oder Azacitidin, Suchdatum: 26.06.2012) herangezogen, ergänzt um zwei retrospektive Analysen zu Azacitidin [58;85] (Datenquelle: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/advanced>, Suchbegriff: (Azacitidine[Title/Abstract]) AND acute myeloid leukemia[Title/abstract] Filters: published in the last 10 years; Journal Article, Suchdatum: 20.07.2012). Über eine ergänzende Handrecherche wurde die Studie von Al-Ali *et al.* (2012) [2] wurde identifiziert.

Die mittleren Krankenhausverweildauern wurden dem aktuellen Fallpauschalenkatalog [49] entnommen. Datenquelle: <http://www.g-drg.de>, Suchwort: Fallpauschalenkatalog > R60*, Suchdatum: 20.07.2012.

Die Quellen zur Beschreibung des therapeutischen Bedarfs für den patientenrelevanten Endpunkt Lebensqualität wurden über eine Googlesuche [3-5;21;56;75;84] und Pubmed identifiziert. Datenquelle: <http://www.google.de>, Suchbegriff: Akute myeloische Leukämie, Zeitraum: 2002-2012, Suchdatum: 20.07.2012. Datenquelle: <http://www.google.de/scholar>, Suchbegriff: acute myeloid leukemia quality of life, Zeitraum: 2000-2012, Suchdatum: 20.07.2012. Datenquelle: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/advanced>, Suchbegriff: , Suchdatum: 20.07.2012. Informationen zum EORTC QLQ-C30 Fragebogen wurden direkt auf der Homepage der EORTC Gruppe [28] bzw. der Homepage des Referenzzentrum Lebensqualität an der Universität Kiel [55] recherchiert.

3.2.3

Für die Identifikation des GKV-relevanten Anteils von Prävalenz und Inzidenz der AML sowie für die zukünftige Entwicklung der Erkrankungshäufigkeit wurden die Internetseiten

- der Gesundheitsberichterstattung des Bundes [38-42] (Datenquelle: <http://www.gbe-bund.de>, Suchbegriff: Akute Myeloische Leukämie ODER C92.0 ODER Bevölkerung zum Stichtag 31.12. ODER Mitglieder und mitversicherte Familienangehörige der gesetzlichen Krankenversicherung, Suchdatum: 21.06.2012) und
- des RKI [9;73] (Datenquelle: <http://www.rki.de>, Suchbegriff: Akute Myeloische Leukämie, Suchdatum: 21.06.2012),
- der Deutschen Krebsgesellschaft [25] (Datenquelle: <http://www.krebsgesellschaft.de>, Suchbegriff: Leitlinien UND Akute Myeloische Leukämie, Suchdatum: 21.06.2012) sowie

- dem Kompetenznetzwerk Leukämie [48] (Datenquelle: <http://www.kompetenznetz-leukaemie.de>, Suchbegriff: Akute Myeloische Leukämie, Suchdatum: 21.06.2012) konsultiert und das Internet nach weiteren möglichen Quellen durchsucht.

Eine orientierende Literaturrecherche in den Literaturdatenbanken des DIMDI wurde ebenfalls durchgeführt. Die genannten Internetquellen bieten eine gute Übersicht über die Epidemiologie der AML im Allgemeinen. So liefert das RKI Daten zur absoluten und altersstandardisierten Inzidenz und Prävalenz der AML sowie Einblicke über die Entwicklung der Epidemiologie über die letzten Jahre. Die Internetseiten der Gesundheitsberichtserstattung Bund liefern Informationen zu den jährlichen Sterberaten der AML der letzten Jahre.

Ferner wurde eine Googlesuche [47] und Pubmedsuche [5;76] durchgeführt, um Datenlücken zur Bestimmung von Prävalenz und Inzidenz zu füllen.

Datenquelle: <http://www.google.de/books>, Suchbegriff: Akute Myeloische Leukämie Inzidenz 65, Suchdatum: 23.07.2012.

Die konsultierten Internetquellen ermöglichten jedoch keine Differenzierung in einzelne Krankheitsstadien und Vortherapien. Daher eignen sich diese Quellen nur bedingt zur Ermittlung der für Deutschland geltenden Prävalenz- und Inzidenzdaten für das Indikationsgebiet von Decitabin.

Datenquelle: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/advanced>, Suchbegriff: ((incidence[Title/Abstract]) AND hematolog* malignanc*[Title/Abstract]) AND europe[Title/Abstract] Filters: published in the last 10 years BZW. Datenquelle: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>, Suchbegriff: (((survival[Title/Abstract]) AND acute myelo* leukemia[Title/Abstract]) AND (elderly[title/Abstract] OR old*[title/abstract])) Filters: Abstract available; Free full text available; published in the last 5 years; Humans; Journal Article, Suchdatum: 20.07.2012.).

Es wurden zwei Kassendatenanalysen bei TEAM GESUNDHEIT [34;87] und bei SGH Consulting [44;87] in Auftrag gegeben. Beide Gesellschaften haben Zugriff auf Krankenkassendaten unterschiedlicher Quellen und verfügen über langjährige Expertise in deren Analyse. Ziel dieser Analysen war es, anhand von Indikatoren eine Aussage zur Diagnose- und Verordnungshäufigkeit bei Patienten mit AML und insbesondere bei älteren Patienten machen zu können. Da auch in diesen Datenbanken keine spezifische Aussage zu AML-Patienten 65 Jahre und älter mit einer Induktionschemotherapie gemacht werden konnte, wurden die Analysen um Auswertungen eines klinischen Krebsregisters für AML ergänzt.

Zunächst wurden die AML-Krebsregister (AMLSG) [78] am Universitäts-KrebsCentrum in Dresden und am Universitätsklinikum in Ulm angefragt. Das Universitäts-KrebsCentrum in Dresden sah sich aufgrund der geringen Fallzahl im AML-Register nicht in der Lage, aussagekräftige Daten zu liefern. Das AML-Krebsregister des Universitätsklinikums in Ulm lieferte Daten zur Quantifizierung der Zielpopulation entsprechend der Zulassung von Decitabin.

Die Fachinformation wurde am 23.10.2012 beim Fachinfoservice heruntergeladen: Datenquelle: <http://www.fachinfo.de>, Suchbegriff: Decitabin, Suchdatum: 23.10.2012.

3.2.6 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

1. Adorf D. Akute myeloische Leukämie: Klassifikation. In: Tumorzentrum München (Ed.). Manual Leukämien, myelodysplastische und myeloproliferative Syndrome. 3. ed. München: W.Zuckerschwerdt Verlag GmbH; 2009. S. 25-32.
2. Al-Ali HK, Jaekel N, Junghanss C, Maschmeyer G, Krah R, Cross M, et al. Azacitidine in patients with acute myeloid leukemia medically unfit for or resistant to chemotherapy: a multicenter phase I/II study. *Leuk Lymphoma* 2012; 53 (1): 110-117.
3. Alibhai SM, Leach M, Kermalli H, Gupta V, Kowgier ME, Tomlinson GA, et al. The impact of acute myeloid leukemia and its treatment on quality of life and functional status in older adults. *Crit Rev Oncol Hematol* 2007; 64 (1): 19-30.
4. Alibhai SM, Leach M, Kowgier ME, Tomlinson GA, Brandwein JM, Minden MD. Fatigue in older adults with acute myeloid leukemia: predictors and associations with quality of life and functional status. *Leukemia* 2007; 21 (4): 845-848.
5. Alibhai SM, Leach M, Minden MD, Brandwein J. Outcomes and quality of care in acute myeloid leukemia over 40 years. *Cancer* 2009; 115 (13): 2903-2911.
6. Alvarez S, Cigudosa JC. Gains, losses and complex karyotypes in myeloid disorders: a light at the end of the tunnel. *Hematol Oncol* 2005; 23 (1): 18-25.
7. Aspen Pharma Trading Limited. Thioguanin Aspen, Stand: April 2012. 2011 [Zugriff: 23.10.2012]. URL: www.fachinfo.de.
8. Baxter Oncology GmbH. Onkotrone, Stand: August 2010. 2010 [Zugriff: 23.10.2012]. URL: www.fachinfo.de.
9. Bertz J, Dahm S, Haberland J, Kraywinkel K, Kurth B, Wolf U. Verbreitung von Krebserkrankungen in Deutschland [online]. Robert Koch-Institut. 2010 [Zugriff: 21.06.2012]. URL: www.edoc.rki.de.
10. Braess J, Subklewe M. Akute myeloische Leukämie: Therapie einschließlich Risikofaktoren. In: Tumorzentrum München (Ed.). Manual Leukämien, myelodysplastische und myeloproliferative Syndrome. 3. ed. München: W. Zuckerschwerdt Verlag GmbH; 2009. S. 35-49.

11. Brandts C, Kim A, Serve H. Die Akute Myeloische Leukämie (AML) des Erwachsenen [online]. Kompetenznetz Leukämie. 2012 [Zugriff: 21.06.2012]. URL: http://www.kompetenznetz-leukaemie.de/content/e60/e13935/e3944/e8897/e9377/e31127/infoboxContent31128/090210_AML_Broschuere_2_DRUCKVERSION.pdf.
12. Bristol-Myers Squibb. LITALIR, Stand: August 2009. 2009 [Zugriff: 23.10.2012]. URL: www.fachinfo.de.
13. Buechner T, Berdel WE, Wormann B, Schoch C, Haferlach T, Schnittger S, et al. Treatment of older patients with AML. Crit Rev Oncol Hematol 2005; 56 (2): 247-259.
14. Burnett AK, Hills RK, Hunter A, Milligan D, Kell J, Wheatley K, et al. The addition of arsenic trioxide to low-dose Ara-C in older patients with AML does not improve outcome. Leukemia 2011; 25 (7): 1122-1127.
15. Burnett AK, Milligan D, Prentice AG, Goldstone AH, McMullin MF, Hills RK, et al. A comparison of low-dose cytarabine and hydroxyurea with or without all-trans retinoic acid for acute myeloid leukemia and high-risk myelodysplastic syndrome in patients not considered fit for intensive treatment. Cancer 2007; 109 (6): 1114-1124.
16. Campbell K. Adult Acute Myeloid Leukaemia (AML) [online]. Leukemia & Lymphoma Research. 2011 [Zugriff: 18.07.2012]. URL: <http://leukaemialymphomaresearch.org.uk/node/22415>.
17. Cancernova GmbH. LASTET® 25mg/50mg/100mg, Weichkapseln, Stand: März 2010. 2010 [Zugriff: 23.10.2012]. URL: www.fachinfo.de.
18. Celgene Europe Ltd. Vidaza® 25mg/ml Pulver zur Herstellung einer Injektionssuspension, Stand: April 2012. 2012 [Zugriff: 23.10.2012]. URL: www.fachinfo.de.
19. cell pharm GmbH. ARA-cell® 40mg/100mg Injektion / ARA-cell® 1000mg/4000mg Infusionslösung, Stand: Juni 2011. 2011 [Zugriff: 23.10.2012]. URL: www.fachinfo.de.
20. Deschler B, deWitte T., Mertelsmann R, Lubbert M. Treatment decision-making for older patients with high-risk myelodysplastic syndrome or acute myeloid leukemia: problems and approaches. Haematologica 2006; 91 (11): 1513-1522.
21. Deschler B, Ihorst G, Platzbecker U, Germing U, Marz E, de FM, et al. Parameters detected by geriatric and quality of life assessment in 195 older patients with myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia are highly predictive for outcome. Haematologica 2012
22. Deschler B, Lubbert M. Acute myeloid leukemia: epidemiology and etiology. Cancer 2006; 107 (9): 2099-2107.
23. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie. Akute Myeloische Leukämie (AML). 2012 [Zugriff: 18.7.2012]. URL: <http://www.dgho-onkopedia.de/onkopedia/leitlinien/aml>.

24. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie. Akute Promyelozytäre Leukämie (APL). 2012 [Zugriff: 18.7.2012]. URL: <http://www.dgho-onkopedia.de/onkopedia/leitlinien/aml>.
25. Deutsche Krebsgesellschaft. Kurzgefasste interdisziplinäre Leitlinien 2008: J1 Akute Leukämien [online]. Krebsgesellschaft. 2012 [Zugriff: 21.06.2012]. URL: <http://www.krebsgesellschaft.de/>.
26. Doehner H, Estey E, Amadori S, Appelbaum F, Büchner T, Burnett A, et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. Blood 2010; 115 (3): 453-474.
27. Eastern Cooperative Oncology Group. ECOG Performance Status. 2006 [Zugriff: 20.8.2012]. URL: http://www.ecog.org/general/perf_stat.html.
28. EORTC Quality of Life Department. EORTC QLQ-C30. 2012 [Zugriff: 15.9.2012]. URL: <http://groups.eortc.be/qol/eortc-qlq-c30>.
29. Estey EH. How to manage high-risk acute myeloid leukemia. Leukemia 2012; 26 (5): 861-869.
30. European Medicines Agency. Public summary of positive opinion for orphan designation of decitabine for the treatment of acute myeloid leukemia [online]. European Medicines Agency. 2006 [Zugriff: 12.07.2012]. URL: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/orphans/2009/11/human_orphan_000636.jsp&mid=WC0b01ac058001d12b.
31. European Medicines Agency. EMA/COMP/558969/2012: Recommendation for maintenance of orphan designation at the time of marketing authorisation Dacogen (decitabine) for the treatment of acute myeloid leukaemia [unveröffentlicht].
32. Fenaux P, Mufti GJ, Hellstrom-Lindberg E, Santini V, Gattermann N, Germing U, et al. Azacitidine prolongs overall survival compared with conventional care regimens in elderly patients with low bone marrow blast count acute myeloid leukemia. J Clin Oncol 2010; 28 (4): 562-569.
33. Fey MF, Dreyling M. Acute myeloblastic leukaemias and myelodysplastic syndromes in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2010; 21 Suppl 5: v158-v161.
34. Friedel H, Bernhardt A. Identifizierung von Patienten mit akuter myeloischer Leukämie mit und ohne Chemotherapie in einer Versichertenstichprobe der Betriebskrankenkassen [unveröffentlicht]. 2012.
35. Fritsch C, Waterhouse C, Spiekermann K, Buske C. Akute myeloische Leukämie: AML im höheren Alter und bei "medically non fit"-Patienten. In: Tumorzentrum München (Ed.). Manual Leukämien, myelodysplastische und myeloproliferative Syndrome. 3. ed. München: W. Zuckerschwerdt Verlag GmbH; 2009. S. 63-7.

36. Ganser A, Gökbuget N, Schlenk R. J1 Akute Leukämien [online]. Deutsche Krebsgesellschaft. 2012 [Zugriff: 25.06.2012]. URL: http://www.krebsgesellschaft.de/download/ll_j_01.pdf.
37. genzyme. Evoltra® 1 mg/ml, Stand: Oktober 2011. 2011 [Zugriff: 23.10.2012]. URL: www.fachinfo.de.
38. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Altersverteilung der Krankenhausdiagnose C92.0 nach Alter und Geschlecht (Stand: 2010). 2012 [Zugriff: 21.6.2012]. URL: www.gbe-bund.de.
39. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Bevölkerung zum Stichtag 31.12. des jeweiligen Jahres. Gliederungsmerkmale. 2012 [Zugriff: 21.6.2012]. URL: www.gbe-bund.de.
40. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Diagnosedaten der Krankenhäuser ab 2000 (Fälle, Fälle je 100000 Einwohner). Gliederungsmerkmale: Jahre, Wohnsitz, Alter, Geschlecht, Verweildauer, Art der Standardisierung. 2012 [Zugriff: 23.10.2012]. URL: www.gbe-bund.de.
41. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Mitglieder und mitversicherte Familienangehörige der gesetzlichen Krankenversicherung am 1.7. eines Jahres (Anzahl). Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland, Alter, Geschlecht, Kassenart, Versichertengruppe. 2012 [Zugriff: 21.6.2012]. URL: www.gbe-bund.de.
42. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Sterbefälle, Sterbeziffern (je 100.000 Einwohner, altersstandardisiert) (ab 1998). Gliederungsmerkmale: Jahre, Region, Alter, Geschlecht, Nationalität, ICD-10, Art der Standardisierung. 2012 [Zugriff: 21.6.2012]. URL: www.gbe-bund.de.
43. Grimwade D, Hills RK. Independent prognostic factors for AML outcome. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2009: 385-395.
44. Guthoff-Hagen S. Quick Overview: Kassendaten zur akuten myeloischen Leukämie [unveröffentlicht]. 2012.
45. Haferlach C. Akute myeloische Leukämie: Charakteristische zytogenetische Veränderungen und ihre prognostische Bedeutung. In: Ehninger G, Link H, Berdel W (Ed.). Akute myeloische Leukämie. Köln: Deutscher Ärzte-Verlag; 2008. S. 58-61.
46. Haferlach C. Akute myeloische Leukämie: Chromosomenanalyse. In: Ehninger G, Link H, Berdel W (Ed.). Akute myeloische Leukämie. Köln: Deutscher Ärzte-Verlag; 2008. S. 54-5.
47. Heining-Mikesch K, Lübbert M. Akute Myeloische Leukämie. In: Berger D, Engelhardt R, Mertelsmann R (Ed.). Das Rote Buch Hämatologie und Onkologie. 4. ed. Heidelberg, München, Landsberg, Frechen, Hamburg: ecomed MEDIZIN; 2011. S. 582-92.
48. Hellenbrecht A, Messerer D, Gökbuget N. Häufigkeit von Leukämien bei Erwachsenen in Deutschland [online]. www.kompetenznetz-leukaemie.de. 2012 [Zugriff:

- 21.06.2012]. URL: <http://www.kompetenznetz-leukaemie.de/content/aerzte/epidemiologie/leukaemiehaeufigkeit/>.
49. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus. DRG Entgeltkatalog. 2012 [Zugriff: 12.7.2012]. URL: [http://www.g-drg.de/cms/G-DRG-System 2012/Fallpauschalen-Katalog/Fallpauschalen-Katalog 2012](http://www.g-drg.de/cms/G-DRG-System%202012/Fallpauschalen-Katalog/Fallpauschalen-Katalog%202012).
50. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Stammzelltransplantation bei Akuter Lymphatischer Leukämie (ALL) und Akuter Myeloischer Leukämie (AML) bei Erwachsenen. 2005 [Zugriff: 15.8.2012]. URL: <https://www.iqwig.de/n05-03a-stammzelltransplantation-bei-akuter.986.html?tid=1177>.
51. Janssen-Cilag GmbH. Dacogen® 50mg Pulver, Stand: September 2012. 2012 [Zugriff: 10.10.2012]. URL: www.fachinfo.de.
52. Juliusson G, Antunovic P, Derolf A, Lehmann S, Mollgard L, Stockelberg D, et al. Age and acute myeloid leukemia: real world data on decision to treat and outcomes from the Swedish Acute Leukemia Registry. Blood 2009; 113 (18): 4179-4187.
53. Kantarjian H, Ravandi F, O'Brien S, Cortes J, Faderl S, Garcia-Manero G, et al. Intensive chemotherapy does not benefit most older patients (age 70 years or older) with acute myeloid leukemia. Blood 2010; 116 (22): 4422-4429.
54. Krug U, Büchner T, Berdel WE, Müller-Tidow C. The Treatment of Elderly Patients With Acute Myeloid Leukemia. Dtsch Arztebl International 2011; 108 (51-52): 863-870.
55. Kuechler, T, Flechtner, P, and Herschbach, P. Zum Stand der Lebensqualitätsmessung in der Onkologie. 2012 [Zugriff: 15.9.2012]. URL: http://www.uni-kiel.de/qol-center/Homepage%20RZLQ/Grundl_LQmess.php.
56. Kühnbach R. Untersuchung zur Lebensqualität bei Patienten mit Akuter Myeloischer Leukämie und Myelodysplastischem Syndrom [online]. www.edoc.uni-muenchen.de. 2008 [Zugriff: 25.06.2012]. URL: <http://edoc.ub.uni-muenchen.de/8065/>.
57. Luger SM. Treating the elderly patient with acute myelogenous leukemia. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2010; 2010: 62-69.
58. Maurillo L, Venditti A, Spagnoli A, Gaidano G, Ferrero D, Oliva E, et al. Azacitidine for the treatment of patients with acute myeloid leukemia: report of 82 patients enrolled in an Italian Compassionate Program. Cancer 2012; 118 (4): 1014-1022.
59. Michl M. Hämatologie: Anämie. Hämatologie. 2 ed. München: Urban & Fischer; 2011. S. 46-7.
60. Michl M. Hämatologie: Blut und Hämatopoese. Basics Hämatologie. 2 ed. 2011. S. 2-3.
61. Michl M. Hämatologie: Der immunsupprimierte Patient. Hämatologie. 2 ed. München: Urban & Fischer; 2011. S. 122-3.

62. Michl M. Hämatologie: Thrombozytopenie. Hämatologie. 2 ed. München: Urban & Fischer; 2011. S. 92-5.
63. Michl M. Hämatologie: Akute myeloische Leukämie (AML). Hämatologie. 2 ed. München: Urban & Fischer; 2011. S. 66-7.
64. Milligan DW, Grimwade D, Cullis JO, Bond L, Swirsky D, Craddock C, et al. Guidelines on the management of acute myeloid leukaemia in adults. Br J Haematol 2006; 135 (4): 450-474.
65. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical practice guidelines in oncology v.1.2012. 2012 [Zugriff: 26.6.2012]. URL: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/aml.pdf.
66. Neubauer A. Akute myeloische Leukämie: Risikofaktoren. In: Ehninger G, Link H, Berdel W (Ed.). Akute myeloische Leukämie. Köln: Deutscher Ärzte-Verlag; 2008. S. 10-3.
67. Oliva EN, Nobile F, Alimena G, Ronco F, Specchia G, Impera S, et al. Quality of life in elderly patients with acute myeloid leukemia: patients may be more accurate than physicians. Haematologica 2011; 96 (5): 696-702.
68. Oran B, Weisdorf DG. Survival for older patients with AML: a population based study. Haematologica 2012
69. orphanet. Rare diseases. 2012 [Zugriff: 12.7.2012]. URL: http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Education_AboutRareDiseases.php?lng=EN.
70. Pfizer Pharma GmbH. Daunoblastin, Stand: April 2009. 2009 [Zugriff: 26.6.2012]. URL: www.fachinfo.de.
71. Pfizer Pharma GmbH. Zavedos 5mg und Zavedos (10mg/20mg), Stand: Februar 2009. 2009 [Zugriff: 26.6.2012]. URL: www.fachinfo.de.
72. Pulte D, Gondos A, Brenner H. Improvements in survival of adults diagnosed with acute myeloblastic leukemia in the early 21st century. Haematologica 2008; 93 (4): 594-600.
73. Robert Koch-Institut und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. Leukämien - C91-95. 2012 [Zugriff: 21.6.2012]. URL: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Leukaemien/leukaemien_node.html.
74. Roboz G. Treatment of Elderly Patients with Acute Myeloid Leukemia: Lowering the Intensity [online]. American Society of Clinical Oncology. 2009 [Zugriff: 21.06.2012]. URL: <http://www.asco.org/ASCOv2/Home/Education%20&%20Training/Educational%20Book/PDF%20Files/2009/09EdBk.Leukemia.05.pdf>.
75. Saini L, Alibhai S, Brandwein J. Quality of life issues in elderly acute myeloid leukemia patients. Aging Health 2011; 7 (3): 477-490.

76. Sant M, Allemani C, Tereanu C, De AR, Capocaccia R, Visser O, et al. Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project. *Blood* 2010; 116 (19): 3724-3734.
77. Schaich M, Ehninger G. Akute myeloische Leukämie: Anthrazykline. In: Ehninger G, Link H, Berdel W (Ed.). *Akute myeloische Leukämie*. Köln: Deutscher Ärzte-Verlag; 2008. S. 97.
78. Schlenk R. Epidemiologische Analyse der molekular- und zytogenetischen sowie klinischen Daten bei Patienten mit Diagnose einer akuten myeloischen Leukämie die im Rahmen der AMLSG BiO Studie diagnostiziert und deren Behandlungsdaten in der AMLSG-Metadatenbank erfasst sind [unveröffentlicht]. 2012.
79. Schneider F, Buske C, Spiekermann K. Akute myeloische Leukämie: Äthiologie und Pathogenese. In: Tumorzentrum München (Ed.). *Manual Leukämien, myelodysplastische und myeloproliferative Syndrome*. 3. ed. München: W. Zuckerschwerdt Verlag GmbH; 2009. S. 19-25.
80. Schneider S. Akute myeloische Leukämie: Allgemeine Diagnostik. In: Tumorzentrum München (Ed.). *Manual Leukämien, myelodysplastische und myeloproliferative Syndrome*. München: W.Zuckerschwerdt Verlag GmbH; 2009. S. 11-2.
81. Schoch C, Kern W, Krawitz P, Dugas M, Schnittger S, Haferlach T, et al. Dependence of age-specific incidence of acute myeloid leukemia on karyotype. *Blood* 2001; 98 (12): 3500.
82. Schoch C, Kern W, Schnittger S, Buchner T, Hiddemann W, Haferlach T. The influence of age on prognosis of de novo acute myeloid leukemia differs according to cytogenetic subgroups. *Haematologica* 2004; 89 (9): 1082-1090.
83. Schoch C, Schnittger S, Kern W, Dugas M, Hiddemann W, Haferlach T. Acute myeloid leukemia with recurring chromosome abnormalities as defined by the WHO-classification: incidence of subgroups, additional genetic abnormalities, FAB subtypes and age distribution in an unselected series of 1,897 patients with acute myeloid leukemia. *Haematologica* 2003; 88 (3): 351-352.
84. Schumacher A, Wewers D, Heinecke A, Sauerland C, Koch OM, van de Loo J, et al. Fatigue as an important aspect of quality of life in patients with acute myeloid leukemia. *Leuk Res* 2002; 26 (4): 355-362.
85. Silverman LR, McKenzie DR, Peterson BL, Holland JF, Backstrom JT, Beach CL, et al. Further analysis of trials with azacitidine in patients with myelodysplastic syndrome: studies 8421, 8921, and 9221 by the Cancer and Leukemia Group B. *J Clin Oncol* 2006; 24 (24): 3895-3903.
86. Tallman MS, Altman JK. How I treat acute promyelocytic leukemia. *Blood* 2009; 114 (25): 5126-5135.
87. Tomeczkowski, J. Sekundärdatenanalyse zur Prävalenz und Therapie der akuten myeloischen Leukämie in Deutschland. 2012. Abstract.

88. Vardiman J, Hyjek E. World health organization classification, evaluation, and genetics of the myeloproliferative neoplasm variants. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2011; 2011: 250-256.
89. Vardiman JW, Harris NL, Brunning RD. The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms. Blood 2002; 100 (7): 2292-2302.
90. Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, Brunning RD, Borowitz MJ, Porwit A, et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. Blood 2009; 114 (5): 937-951.
91. Verdegeur A. Acute myeloid leukemia [online]. Orphanet. 2003 [Zugriff: 25.06.2012]. URL: [http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=3586&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=Acute-myeloid-leukemia&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease\(s\)/group_of_diseases=Acute-myeloid-leukemia&title=Acute-myeloid-leukemia&search=Disease_Search_Simple](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=3586&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=Acute-myeloid-leukemia&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease(s)/group_of_diseases=Acute-myeloid-leukemia&title=Acute-myeloid-leukemia&search=Disease_Search_Simple).
92. Wedding U, Bokemeyer C, Meran JG. [Elderly patients with acute myeloid leukemia: characteristics in biology, patients, and treatment]. Med Klin (Munich) 2003; 98 (4): 193-207.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-3 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen (z. B. Zyklen, Episoden) pro Patient pro Jahr an (bei kontinuierlicher Behandlung ist in der Spalte „Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr“ „kontinuierlich“ anzugeben). Geben Sie jeweils auch die Behandlungsdauer in Tagen an (bei kontinuierlicher Behandlung: 365 Tage bei täglicher Behandlung, 182 bei zweitäglicher Behandlung etc.; sonst Angabe als Mittelwert und Spannweite) an. Fügen Sie für jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)
Decitabin (Dacogen®)	Behandlung erwachsener Patienten ab einem Alter von 65 Jahren mit neu diagnostizierter <i>de novo</i> oder sekundärer akuter myeloischer Leukämie (AML) gemäß der Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation (WHO), für die eine Standard-Induktionstherapie nicht in Frage kommt.	5 Tage 1 Durchstechflasche als Infusion einmal täglich über mindestens 4 Behandlungszyklen, Behandlungszyklus alle 4 Wochen wiederholen	Min. 4 Zyklen ^{1,2} / Max. 13 Zyklen ³	5 ¹
¹ Dieser Wert entspricht den Angaben aus der Fachinformation. ² Die Zykluszahl entspricht der medianen Zyklusanzahl der klinischen Studie (Siehe auch Angaben zu Versorgungsanteilen in Abschnitt 3.3.6) ³ Dies entspricht der maximal möglichen Anzahl Zyklen in 365 Tagen.				

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

Der Wirkstoff Decitabin (Handelsname: Dacogen®) ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten ab einem Alter von 65 Jahren mit neu diagnostizierter *de novo* oder sekundärer akuter myeloischer Leukämie (AML) gemäß der Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation (WHO), für die eine Standard-Induktionstherapie nicht in Frage kommt [7].

Gemäß Fachinformation [7] soll Decitabin während eines Behandlungszyklus‘ durch eine intravenöse Infusion täglich über eine Stunde in einer Dosis von 20 mg/m² Körperoberfläche an fünf aufeinander folgenden Tagen verabreicht werden (d. h. insgesamt fünf Dosen pro Behandlungszyklus). Unter Berücksichtigung des klinischen Ansprechens und der beobachteten Toxizität soll der Behandlungszyklus alle vier Wochen wiederholt werden. Es wird eine Behandlung der Patienten für mindestens vier Behandlungszyklen empfohlen; wobei das Erreichen einer kompletten oder partiellen Remission länger als vier Behandlungszyklen dauern kann. Die Behandlung kann so lange fortgesetzt werden, wie ein Therapieansprechen, ein klinischer Nutzen oder eine Stabilisierung der Krankheit aufzuweisen ist, d. h. solange keine offensichtliche Krankheitsprogression vorliegt.

Im Sinne der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) wurde durch den G-BA keine zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten werden im Folgenden ausschließlich Angaben zu Decitabin gemacht, da:

- a) die zusätzliche Gabe von SC in der zulassungsrelevanten Studie nach Ermessen des Arztes in allen Studienarmen möglich war [8].
- b) Cytarabin [2] als niedrigdosierte Monotherapie in Deutschland nicht für die Behandlung der AML zugelassen ist.

Hingegen erfolgt die Darstellung der klinischen Evidenz in Modul 4 dieses Dokuments gegenüber der gerade beschriebenen Vergleichsarme aus der Zulassungsstudie.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-4 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-3). Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-4: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Decitabin (Dacogen®)	Behandlung erwachsener Patienten ab einem Alter von 65 Jahren mit neu diagnostizierter <i>de novo</i> oder sekundärer akuter myeloischer Leukämie (AML) gemäß der Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation (WHO), für die eine Standard-Induktionstherapie nicht in Frage kommt.	Min. 20 ^{1,2} /Max. 65 ³
¹ Dieser Wert entspricht den Angaben aus der Fachinformation. ² 4 Zyklen mit je 5 Behandlungstagen. Die Zykluszahl entspricht der medianen Zyklusanzahl der klinischen Studie (Siehe auch Angaben zu Versorgungsanteilen in Abschnitt 3.3.6) ³ 13 Zyklen mit je 5 Behandlungstagen. Die Zykluszahl entspricht der maximal möglichen Anzahl Zyklen in 365 Tagen.		

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-5 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie als DDD

(Defined Daily Dose) an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-5: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Decitabin (Dacogen®) ¹	Min. 1.000 mg (vier Zyklen ^{2,3})/ Max. 3.250 mg (ein Jahr = 13 Zyklen ⁴)
¹ Für Decitabin ist keine DDD publiziert. [4] ² Dieser Wert entspricht den Angaben aus der Fachinformation. ³ Die Zykluszahl entspricht der medianen Zyklusanzahl der klinischen Studie (Siehe auch Angaben zu Versorgungsanteilen in Abschnitt 3.3.6) ⁴ Dies entspricht der maximal möglichen Anzahl Zyklen in 365 Tagen.	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-5 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Decitabin:

Die Angaben zum Verbrauch beziehen sich auf einen Standardpatienten mit 1,8 m² Körperoberfläche [3]. Damit würden pro Zyklus 36 mg Decitabin verbraucht werden. Es wird angenommen, dass die rekonstituierte und verdünnte Lösung unter Einhaltung enger Vorschriften maximal neun Stunden (sieben gekühlt, zwei bei Raumtemperatur) haltbar ist und daher für die Dosis am Folgetag nicht mehr verwendet werden kann (s. Anforderungen gemäß der Fachinformation [7]). Überschüssige, nicht verbrauchte Mengen werden verworfen. Für einen Standardpatienten werden daher in der Berechnung 50 mg zugrunde gelegt, die verbraucht und erstattet werden.

Die Angaben beziehen sich auf fünf Infusionen je Behandlungszyklus (28 Tage). Der Behandlungszyklus wird mindestens vier Mal wiederholt und beträgt im Jahr eine maximale Anzahl von 13 Zyklen. Dies entspricht einer Gesamtzahl von mindestens 20 Ampullen/ maximal 65 Ampullen je 50 mg, also insgesamt 1.000 mg/3.250 mg). Es liegen noch keine Daten aus dem Gebrauch im realen Versorgungskontext vor. In der Zulassungsstudie wurden im Median vier Zyklen durchgeführt.

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

Geben Sie in Tabelle 3-6 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. 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 genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-6: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Decitabin (Dacogen®)	1.968,33 ¹ (eine Ampulle à 50 mg)	1.716,76 ²
¹ Bei der Berechnung der Kosten nach dem Apothekenabgabepreis handelt es sich um eine Überschätzung der realen Kosten für die GKV, da die Abrechnung über die Hilfstaxe erfolgt.		
² Ohne Berücksichtigung der Patientenzuzahlung gemäß Verfo-GBA.		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße entsprechen den Angaben zu Decitabin in der Fachinformation [7].

Der Apothekenverkaufspreis wurde auf Basis des Herstellerabgabepreises (ApU) berechnet. Die Berechnung setzt sich aus den Angaben der Arzneimittelpreisverordnung vom 14. November 1980 (BGBl. I S. 2147) [1], die zuletzt durch Artikel 8 u. 9 des Gesetzes vom 22. Dezember 2010 (BGBl. I S. 2262) geändert worden ist, zusammen. Hinzugerechnet wurde der Großhandelsaufschlag und der Apothekenzuschlag gemäß Arzneimittelpreisverordnung [1], sowie die gesetzlich vorgeschriebene Mehrwertsteuer.

Kosten Decitabin:

Tabelle 3-6 A: Berechnung der Arzneimittelkosten (GKV-Perspektive) von Decitabin bei Abrechnung als Fertigarzneimittel (pro eine Infusion á 50 mg)

Bezeichnung	Dacogen® 50 mg (Angaben in EUR)
Herstellerabgabepreis (ApU)	1.559,52
Apothekenverkaufspreis (AVP)	1.968,33
abzgl. Rabatt des pU (16 % vom ApU) [§130a Abs. 1a SGB V]	-249,52
abzgl. Apothekenrabatt (2,05 EUR) [§130 Abs. 1 Satz 1 1. Hs. SGB V]	-2,05
Kosten je Infusion (50 mg) aus GKV-Perspektive = Arzneimittelkosten je Darreichungsform GKV-Perspektive = (AVP- Apothekenrabatt – 16 % Rabatt des pU)	=1.716,76
<i>Abs: Absatz; ApU: Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers; AVP: Apothekenverkaufspreis; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; Hs: Halbsatz; pU: pharmazeutischer Unternehmer</i> Quelle: Angaben des pU	

Bei der geforderten Berechnung der Kosten bei Abrechnung als Fertigarzneimittel nach dem Apothekenabgabepreis handelt es sich um eine Fehleinschätzung der realen Kosten zulasten der GKV. Aufgrund der besonderen Anforderungen gemäß Fachinformation an die Herstellung der Infusionslösung von Decitabin ist es als parenterale Zubereitung gemäß Anlage 3 der Hilfstaxe [6] abzurechnen.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung der Arzneimittel entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist, und zwar sowohl bezogen auf eine Episode, einen Zyklus etc. als auch bezogen auf ein Jahr. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsa-

mem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-7: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Decitabin (Dacogen®)	Behandlung erwachsener Patienten ab einem Alter von 65 Jahren mit neu diagnostizierter <i>de novo</i> oder sekundärer akuter myeloischer Leukämie (AML) gemäß der Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation (WHO), für die eine Standard-Induktionstherapie nicht in Frage kommt.	Differentialblutbild	1	4 ^{1, 2} (mediane Zyklenzahl) 13 ³ (Jahrestherapie)
		Infusionstherapie	5	20 ^{1, 2} (mediane Zyklenzahl) 65 ³ (Jahrestherapie)

¹ Dieser Wert entspricht den Angaben aus der Fachinformation.

² Die zugrundeliegende Zykluszahl entspricht der medianen Zyklusanzahl der klinischen Studie (Siehe auch Angaben zu Versorgungsanteilen in Abschnitt 3.3.6)

³ Dies entspricht der maximalmöglichen Anzahl in 365 Tagen.

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Zusätzliche GKV-Leistungen bei Decitabin

Die in Tabelle 3-7 angegebene Anzahl zusätzlicher GKV-Aufwendungen durch die Anwendung von Decitabin im Anwendungsgebiet orientiert sich an den Angaben der Fachinformationen von Decitabin [7]. Zusätzlich zur Infusion erforderliche Maßnahmen sind: „Bestimmungen des Differentialblutbildes einschließlich der Thrombozytenzahl sollen regelmäßig, bei klinischer Notwendigkeit und vor Beginn jedes Behandlungszyklus durchgeführt werden.“ [7].

Daraus ergeben sich je eine Bestimmung pro Behandlungszyklus mindestens vier/maximal 13 Bestimmungen pro Patient und Jahr.

Die Verabreichung erfolgt „mittels intravenöser Infusion täglich über eine Stunde“ [7].

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-7 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-8: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Einheit in Euro
Differentialblutbild (EBM 32051)	0,40
Infusionstherapie (EBM 02101)	15,60

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Wie zuvor beschrieben, fordert die Fachinformation [7] ein Differenzial-Blutbild zu Beginn eines jeden Behandlungszyklus. Die Angaben orientieren sich an der EBM-Ziffer 32051 [11], wonach je Kontrolle 0,40 EUR abgerechnet werden können.

Die Höhe der Praxisklinische Betreuung orientiert sich an den Angaben zur Ziffer 02101 aus dem aktuellen EBM Katalog [11]. Obligate Leistungsinhalte sind:

- Intravasale Infusionstherapie mit Zytostatika, Virustatika, Antimykotika und/oder Antibiotika bei einem Kranken mit konsumierender Erkrankung (fortgeschrittenes Malignom, HIV-Erkrankung im Stadium AIDS)
- und/oder
- Intraperitoneale bzw. intrapleurale Infusionstherapie bei einem Kranken mit konsumierender Erkrankung (z. B. fortgeschrittenes Malignom),
- und/oder
- Intravasale Infusionstherapie mit monoklonalen Antikörperpräparaten,
- Dauer mind. 60 Minuten

Die Punktzahl von 445 multipliziert mit dem aktuellen Punktwert von 0,035048 EUR [10] ergibt Kosten pro Einheit von 15,60 EUR.

Geben Sie in Tabelle 3-9 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die jeweilige Population/Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-7 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-8 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-1 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-2 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-9: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population/Patientengruppe insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Decitabin (Dacogen®)	Behandlung erwachsener Patienten ab einem Alter von 65 Jahren mit neu diagnostizierter de novo oder sekundärer akuter myeloischer Leukämie (AML) gemäß der Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation (WHO), für die eine Standard-Induktionstherapie nicht in Frage kommt.	Differentialblutbild	1,60 ^{1,2} (mediane Zyklenzahl) 5,20 ³ (Jahrestherapie)	956,80 ^{1,2} (mediane Zyklenzahl) 3.109,60 ³ (Jahrestherapie)
		Infusionskosten	312,00 ^{1,2} (mediane Zyklenzahl) 1.014,00 ³ (Jahrestherapie)	186.576,00 ^{1,2} (mediane Zyklenzahl) 606.372,00 ³ (Jahrestherapie)

¹ Dieser Wert entspricht den Angaben aus der Fachinformation.

² Die Zykluszahl entspricht der medianen Zyklusanzahl der klinischen Studie (Siehe auch Angaben zu Versorgungsanteilen in Abschnitt 3.3.6)

³ Dies entspricht der maximal möglichen Anzahl Zyklen in 365 Tagen.

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-10 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 sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV

insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-1, sowie Abschnitt 3.2.4, Tabelle 3-2) aus. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-10: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
Decitabin (Dacogen [®])	Behandlung erwachsener Patienten ab einem Alter von 65 Jahren mit neu diagnostizierter <i>de novo</i> oder sekundärer akuter myeloischer Leukämie (AML) gemäß der Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation (WHO), für die eine Standard-Induktionstherapie nicht in Frage kommt.	Kosten Medikament 34.335,20 ^{1,2} (mediane Zyklenzahl) 111.589,40 ³ (Jahrestherapie)	Kosten Medikament 20.532.449,60 ^{1,2} (mediane Zyklenzahl) 66.730.461,20 ³ (Jahrestherapie)
		Kosten zusätzlicher Leistungen 313,60 ^{1,2} (mediane Zyklenzahl) 1.019,20 ³ (Jahrestherapie)	Kosten zusätzlicher Leistungen 187.532,80 ^{1,2} (mediane Zyklenzahl) 609.481,60 ³ (Jahrestherapie)
		<u>Summe</u> 34.648,80 ^{1,2} (mediane Zyklenzahl) 112.608,60 ³ (Jahrestherapie)	<u>Summe</u> 20.719.982,40 ^{1,2} (mediane Zyklenzahl) 67.339.942,80 ³ (Jahrestherapie)
a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-1, sowie Abschnitt 3.2.4, Tabelle 3-2 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.			
¹ Dieser Wert entspricht den Angaben aus der Fachinformation.			
² Die Zykluszahl entspricht der medianen Zyklusanzahl der klinischen Studie (Siehe auch Angaben zu Versorgungsanteilen in Abschnitt 3.3.6)			
³ Dies entspricht der maximal möglichen Anzahl Zyklen in 365 Tagen.			

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten

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

Versorgungssituation Decitabin:

Die Zahl der GKV Patienten mit einem therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen unter Decitabin wurde im Abschnitt 3.2.4 auf 598 geschätzt.

Kontraindikationen

Bei Überempfindlichkeit gegen Decitabin oder einen der in der Fachinformation unter Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile ist die Behandlung mit Decitabin kontraindiziert. Angaben zur Höhe der Zahl von Patienten mit dieser Kontraindikation konnten nicht identifiziert werden. Der Anteil an Patienten mit einer Überempfindlichkeit gegen Decitabin wird auf weniger als 1 % geschätzt. Laut Fachinformation ist auch nicht bekannt, ob Decitabin oder seine Metaboliten in die Muttermilch übergehen. Während der Stillzeit ist Decitabin daher kontraindiziert. Falls eine Behandlung mit Decitabin erforderlich ist, muss das Stillen unterbrochen werden. Aufgrund der Altersstruktur der Betroffenen kann davon ausgegangen werden, dass sich keine relevante Anzahl in der Stillzeit befindet.

Therapieabbrüche

Gemäß den Angaben in der Zulassungsstudie liegt die Abbruchquote (aufgrund von unerwünschten Ereignissen, Patientenentscheidung, Noncompliance, Krankheitsprogression, Arztentscheidung, Tod oder anderen Gründen) bei Patienten mit einer neu diagnostizierten AML, die Decitabin erhalten, innerhalb des ersten Jahres [8;9] bei etwa 87 %. Bereits in den ersten 90 Tagen beträgt der Anteil der Therapieabbrecher 41 %. Die Zahl der Zyklen pro Jahr wird sich mit großer Sicherheit auf weniger als 13 und mit Bezug auf die Zulassungsstudie eher im Median von vier Zyklen über 4,4 Monate - siehe Tabelle 35, S. 134 im CSR [8] - reduzieren. Eine Übertragung dieser Zahlen auf die reelle Versorgungssituation außerhalb klinischer Studien wäre mit Unsicherheiten behaftet.

Ambulant versus Stationär

Die Versorgung von AML-Patienten findet im Allgemeinen sowohl im ambulanten als auch im stationären Bereich statt. Dies zeigt auch eine Analyse von Krankenkassendaten [5;13], wonach für die Gesamtheit der AML-Patienten jeweils der Ort der Diagnosestellung und der Ort der Verabreichung einer Chemotherapie bestimmt wurde. Es wurden prävalente Patienten analysiert, d.h. es waren sowohl therapiebedürftige als auch nicht therapiebedürftige Patienten enthalten. Zudem konnte in dieser Analyse nicht nach dosisintensiver und nicht-

dosisintensiver Induktionstherapie, also Induktionstherapie mit kurativer Intention und mit palliativer Intention unterschieden werden. Auch wurden Patienten, deren Hauptdiagnose mit C92.* kodiert worden ist, von der weiteren Analyse ausgeschlossen, da diese im Gegensatz zur C92.0 nicht für die AML spezifisch ist. Für AML-Patienten ≥ 65 Jahre konnte gezeigt werden, dass im Berichtsjahr 2010 etwa 23,5 % dieser Patienten die Verabreichung der Chemotherapie ausschließlich im stationären Bereich erhielten. Jedoch ist hier, wie bereits erwähnt, nicht zu erkennen, um welche Art der Chemotherapie es sich handelt. Legt man die Verteilung zwischen hoch und niedrig dosierter Chemotherapie der AMLSG [12] zugrunde und geht von ca. 73 % Hochdosis-Induktionstherapie aus, so ergibt sich ein Anteil von 6,3 % ($0,235 \cdot (1 - 0,73) \cdot 100$) für die niedrig dosierte Chemotherapie, die in der Altersgruppe ≥ 65 Jahre ausschließlich stationär verabreicht wird. Dieser Anteil wäre damit auch für Decitabin zu erwarten.

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.

Mit der Einführung von Decitabin steht erstmals eine zugelassene Therapieoption für Patienten mit AML > 65 Jahre zur Verfügung, wenn diese Patienten nicht mit einer Induktionstherapie behandelt werden können.

Berücksichtigt man den prozentualen Anteil der Patienten, die aufgrund von Kontraindikationen (1 %) oder einer rein stationären Versorgung (6,3 %) nicht für eine Versorgung mit Decitabin im ambulanten Bereich in Frage kommen und zieht diese von der Zielpopulation ab, so bleiben von den 598 noch 554 Patienten. Daher betragen die zu erwartenden tatsächlich für die GKV anfallenden Jahrestherapiekosten 19.195.435,20 EUR (4 Zyklen im Median) bzw. 62.385.164,40 EUR für ein volles Jahr (13 Zyklen).

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). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

3.3.1

Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurden die Angaben der Fachinformationen [2;7] zugrunde gelegt. Die Fachinformationen wurden der Datenquelle: <http://www.fachinfo.de>, Suchwort: jeweilige Substanz, am 23.10.2012 entnommen.

3.3.2

Die Grundlage zur Berechnung der exakten Dosis basieren auf Angabe zur Körperoberfläche zur Bestimmung der DDD für die Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen [3]. Informationen zur DDD [4] wurden derselben Quelle entnommen. Diese ist

auf der Homepage des Wido nachzulesen. Datenquelle: http://www.wido.de/arz_atcddd-klassifi.html, Suchbegriff: ATC, Suchdatum: 26.06.2012.

3.3.3

Die Berechnung der Preise für Fertigarzneimittel basiert auf

- den Vorgaben der Arzneimittelpreisverordnung [1] (Datenquelle: <http://gesetze-im-internet.de>, Suchbegriff: AMPreisV, Suchdatum: 21.06.2012),
- nähere Informationen zur Hilfstaxe [6] finden sich auf der Homepage des GKV-Spitzenverbandes (Datenquelle: http://www.gkv-spitzenverband.de/Rahmenvorgaben_Arzneimittel.gkvnet, Suchbegriff: Hilfstaxe, Suchdatum: 21.06.2012),
- der Preis für Dacogen[®] wurde vom pU zur Verfügung gestellt.

3.3.4

Die Angaben zu zusätzlichen GKV-Leistungen wurde der Fachinformation entnommen, die vom pU zur Verfügung gestellt wurde, und mit den Gebühren für ambulant-ärztliche Leistungen aus dem aktuellen EBM Katalog [11] und nach den Regeln zur Honorarverteilung [10] bepreist (Datenquelle: <http://www.kbv.de>, Suchbegriff: Differentialblutbild ODER Infusion, Suchdatum: 20.06.2012).

3.1.6

Angaben zu Kontraindikationen wurden dem Fachinformationstext [7] entnommen.

Angaben zu Studienabbruchern und Behandlungsdauer wurden aus dem Studienbericht [8] sowie der Vollveröffentlichung der Phase-III-Studie [9] ermittelt.

Informationen zur Beantwortung der Frage, a) wie viele Patienten in klinischen Studien und b) wie viele Patienten im stationären bzw. ambulanten Bereich behandelt werden, konnten zu a) durch eine Registerabfrage [12] und zu b) eine Kassendatenauswertung [5;13] ermittelt werden.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

1. Bundesministerium der Justiz. Arzneimittelpreisverordnung [online]. www juris de. 2012 [Zugriff: 21.06.2012]. URL: http://www.gesetze-im-internet.de/Teilliste_A.html.
2. cell pharm GmbH. ARA-cell® 40mg/100mg Injektion / ARA-cell® 1000mg/4000mg Infusionslösung, Stand: Juni 2011 [online]. www fachinfo de. 2012 [Zugriff: 23.10.2012].
3. Fricke U, Günther J, Zawinell A, Zeidan R. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt: Methodik der ATC-Klassifikation und DDD-Festlegung [online]. Wissenschaftliches Institut der AOK. 2012 [Zugriff: 26.06.2012]. URL: http://www.wido.de/arz_atcddd-klassifi.html.
4. Fricke U, Zawinell A, Zeidan R. Anatomisch-therapeutischchemische Klassifikation mit Tagesdosen [online]. Wissenschaftliches Institut der AOK. 2012 [Zugriff: 26.06.2012]. URL: http://www.wido.de/amtl_atc-code.html.
5. Friedel H, Bernhardt A. Identifizierung von Patienten mit akuter myeloischer Leukämie mit und ohne Chemotherapie in einer Versichertenstichprobe der Betriebskrankenkassen [unveröffentlicht]. 2012.
6. GKV-Spitzenverband, Deutschen Apothekerverband e.V. Hilfstaxe [online]. www gkv-spitzenverband de. 2012 [Zugriff: 21.06.2012]. URL: http://www.gkv-spitzenverband.de/Rahmenvorgaben_Arzneimittel.gkvnet.
7. Janssen-Cilag GmbH. Dacogen® 50mg Pulver, Stand: September 2012. 2012 [Zugriff: 23.10.2012]. URL: www.fachinfo.de.
8. Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development LLC, Eisai Inc. Clinical Study Report: Randomized Phase 3 Trial of Decitabine Versus Patient's Choice With Physician's Advice of Either Supportive Care or Low-dose Cytarabine for the Treatment of Older Patients With Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia [unveröffentlicht]. 4-4-2011.
9. Kantarjian HM, Thomas XG, Dmoszynska A, Wierzbowska A, Mazur G, Mayer J, et al. Multicenter, Randomized, Open-Label, Phase III Trial of Decitabine Versus Patient Choice, With Physician Advice, of Either Supportive Care or Low-Dose Cytarabine for the Treatment of Older Patients With Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia. J Clin Oncol 2012; -.
10. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Regeln zur Honorarverteilung. 2010 [Zugriff: 13.9.2012]. URL: www.kbv.de.
11. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Leistungsmaßstab für ärztliche Leistungen. 20.6.2012 [Zugriff: 12.7.2012]. URL: <http://www.kbv.de/ebm2012/ebmgesamt.htm>.
12. Schlenk R. Epidemiologische Analyse der molekular- und zytogenetischen sowie klinischen Daten bei Patienten mit Diagnose einer akuten myeloischen Leukämie die im

Rahmen der AMLSG BiO Studie diagnostiziert und deren Behandlungsdaten in der AMLSG-Metadatenbank erfasst sind [unveröffentlicht]. 2012.

13. Tomeczkowski, J. Sekundärdatenanalyse zur Prävalenz und Therapie der akuten myeloischen Leukämie in Deutschland. 2012. Abstract.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fach- und Gebrauchsinformation 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.

Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung von Decitabin werden im Folgenden der Fachinformation [1] entnommen.

a) Anforderungen an die Qualifikation der Ärztinnen und Ärzte:

Abschnitt 4.2: Die Verabreichung von Dacogen muss unter Aufsicht von Ärzten mit Erfahrung in der Anwendung von Chemotherapeutika begonnen werden.

b) Anforderungen an die Qualifikation des weiteren medizinischen Fachpersonals:

Empfehlungen für eine sichere Handhabung:

Abschnitt 6.6: Hautkontakt mit der Lösung soll vermieden werden und es müssen Schutzhandschuhe getragen werden. Die Standardvorschriften zur Handhabung von Zytostatika müssen beachtet werden.

c) Anforderungen an die Infrastruktur:

Art der Anwendung:

Abschnitt 4.2: Dacogen wird mittels intravenöser Infusion gegeben. Ein zentralvenöser Katheter ist nicht erforderlich.

Rekonstitution und Verdünnung:

Abschnitt 6.6: Das Pulver soll unter aseptischen Bedingungen mit 10 ml Wasser für Injektionszwecke rekonstituiert werden. Nach Rekonstitution enthält jeder ml etwa 5 mg Dacogen

bei einem pH von 6,7 bis 7,3. Unmittelbar nach der Rekonstitution ist die Lösung mit isotoni-scher Natriumchloridlösung für Injektionszwecke, 5 % Glukoselösung für Injektionszwecke oder Ringer-Laktat-Lösung für Injektionszwecke auf eine endgültige Arzneimittelkonzentra-tion von 0,1 bis 1,0mg/ml weiter zu verdünnen.

Dacogen soll nicht gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln über den gleichen intravenösen Zugang bzw. die gleiche Infusionsleitung infundiert werden.

Abschnitt 6.3: Das Konzentrat (in 10ml sterilem Wasser für Injektionszwecke) muss inner-halb von 15 Minuten nach Rekonstitution mit Infusionsflüssigkeiten weiter verdünnt werden. Die zubereitete verdünnte Lösung zur intravenösen Infusion kann vor der Gabe für bis zu ma-ximal zwei Stunden bei Raumtemperatur (20 C - 25°C) aufbewahrt werden.

Falls die Gabe der verdünnten Lösung zur intravenösen Infusion nicht innerhalb von 2 Stunden vorgesehen ist, muss das Konzentrat innerhalb von 15 Minuten nach Rekonstituti-on mit vorgekühlten (2°C – 8°C) Infusionsflüssigkeiten verdünnt werden. Die auf diese Weise verdünnte Lösung zur intravenösen Infusion muss bei 2°C – 8°C gekühlt für maximal 7 Stunden gelagert werden und kann dann für bis zu 2 Stunden vor der Gabe bei Raumtempe-ratur (20°C – 25°C) gelagert werden.

Aus mikrobiologischer Sicht soll das Arzneimittel innerhalb des oben empfohlenen Zeitraums angewendet werden. Es liegt in der Verantwortung des Anwenders, die empfohlenen Aufbe-wahrungszeiten und -bedingungen einzuhalten und sicherzustellen, dass die Rekonstitution unter aseptischen Bedingungen erfolgt.

Beseitigung:

Abschnitt 6.6: Dieses Arzneimittel ist nur zur einmaligen Anwendung. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseiti-gen.

Dauer der Haltbarkeit:

Abschnitt 6.3: Ungeöffnete Durchstechflasche: 3 Jahre.

Abschnitt 6.4: Die Durchstechflaschen sind nicht über 25°C zu lagern.

d) Anforderungen an kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen:

Abschnitt 4.8: Hämatologische unerwünschte Arzneimittelwirkungen sollen mittels routine-mäßiger Überwachung des Differentialblutbildes und frühzeitiger Anwendung einer unter-stützenden Therapie nach Bedarf behandelt werden. Unterstützende Therapien beinhalten die Gabe prophylaktischer Antibiotika und/oder Wachstumsfaktoren (z. B. G-CSF) bei Neutrope-nie und Transfusionen bei Anämie oder Thrombozytopenie nach geltenden Therapierichtli-nien. Bedingungen, unter denen die Anwendung von Dacogen aufgeschoben werden soll.

e) Anforderungen an die Behandlungsdauer und -unterbrechung:

Abschnitt 4.2: Während eines Behandlungszyklus wird Dacogen mittels intravenöser Infusion täglich über eine Stunde in einer Dosis von 20 mg/m² Körperoberfläche an fünf aufeinander folgenden Tagen gegeben (d. h. insgesamt fünf Dosen pro Behandlungszyklus). Die tägliche Gesamttagesdosis von 20 mg/m² sowie die Gesamtdosis pro Behandlungszyklus von 100 mg/m² darf nicht überschritten werden. Falls eine Dosis versäumt wird, soll die Behandlung so bald wie möglich wieder aufgenommen werden. Unter Berücksichtigung des klinischen Ansprechens und der beobachteten Toxizität soll der Behandlungszyklus alle vier Wochen wiederholt werden. 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, wie ein Therapieansprechen, weiterhin ein klinischer Nutzen oder eine Stabilisierung der Krankheit aufzuweisen ist, d. h. solange keine offensichtliche Krankheitsprogression vorliegt.

Sollten nach vier Behandlungszyklen die hämatologischen Werte (z. B. wie Thrombozytenzahl oder absolute Neutrophilenzahl) nicht dem Ausgangswert vor der Behandlung entsprechen oder sollte eine Krankheitsprogression vorliegen (Ansteigen der peripheren Blastenzahlen oder Verschlechterung der Blastenzahlen im Knochenmark), kann der Patient als Non-Responder eingestuft werden und andere Therapiemöglichkeiten als Alternative zu Dacogen in Erwägung gezogen werden.

Eine vorbeugende Medikation zur Vermeidung von Übelkeit und Erbrechen wird zwar nicht standardmäßig empfohlen, kann jedoch bei Bedarf gegeben werden.

Abschnitt 4.9: Es liegen keine unmittelbaren Erfahrungen bei Überdosierung beim Menschen vor und es gibt kein spezifisches Antidot. Die Behandlung einer Überdosierung soll unterstützend erfolgen.

Abschnitt 4.8: Die unter Behandlung mit Dacogen am häufigsten berichteten unerwünschten Arzneimittelwirkungen (≥ 35 %) sind Pyrexie, Anämie und Thrombozytopenie. Zu den häufigsten unerwünschten Arzneimittelwirkungen vom Grad 3/4 (bei ≥ 20 %) zählten Pneumonie, Thrombozytopenie, Neutropenie, febrile Neutropenie und Anämie.

In klinischen Studien hatten 30 % der Patienten, die mit Dacogen behandelt wurden, und 25 % der Patienten im Vergleichsarm unerwünschte Ereignisse mit Todesfolge während der Behandlung oder innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Dosis des Studienarzneimittels.

In der Dacogen-Behandlungsgruppe zeigte sich bei Frauen eine höhere Inzidenz für einen Behandlungsabbruch durch unerwünschte Ereignisse als bei Männern (43 % versus 32 %).

Die am häufigsten berichteten hämatologischen unerwünschten Arzneimittelwirkungen in Verbindung mit Dacogen umfassten febrile Neutropenie, Thrombozytopenie, Neutropenie, Anämie und Leukopenie. Schwere blutungsbedingte im Zusammenhang mit einer Blutung stehende unerwünschte Arzneimittelwirkungen, davon einige mit letalem Ausgang, wie etwa

zentralnervöse (ZNS) Blutung (2%) und gastrointestinale (GI) Blutung (2%), im Zusammenhang mit einer schweren Thrombozytopenie, wurden bei Patienten während der Behandlung mit Dacogen berichtet.

Hämatologische unerwünschte Arzneimittelwirkungen sollen mittels routinemäßiger Überwachung des Differentialblutbildes und frühzeitiger Anwendung einer unterstützenden Therapie nach Bedarf behandelt werden. Unterstützende Therapien beinhalten die Gabe prophylaktischer Antibiotika und/oder Wachstumsfaktoren (z. B. G-CSF) bei Neutropenie und Transfusionen bei Anämie oder Thrombozytopenie nach geltenden Therapierichtlinien. Bedingungen, unter denen die Anwendung von Decitabin aufgeschoben werden soll.

Die Behandlung einer Myelosuppression und damit verbundener Komplikationen:

Abschnitt 4.2: Myelosuppression und unerwünschte Ereignisse in Verbindung mit einer Myelosuppression (Thrombozytopenie, Anämie, Neutropenie und febrile Neutropenie) sind – sowohl bei behandelten als auch bei unbehandelten Patienten mit AML - häufig. Zu den Komplikationen einer Myelosuppression zählen Infektionen und Blutungen. Basierend auf der Entscheidung des behandelnden Arztes kann daher der Behandlungsbeginn verzögert sein, falls der Patient durch eine Myelosuppression bedingte Komplikationen zeigt – wie nachstehend beschrieben:

- Febrile Neutropenie (Körpertemperatur $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$ und absolute Neutrophilenzahl $< 1.000/\mu\text{l}$)
- Aktive virale, bakterielle oder Pilzinfektion (d. h. welche eine Behandlung mit intravenösen Antiinfektiva oder andere umfangreiche unterstützende Behandlung erfordern)
- Blutungen (gastrointestinal, urogenital, pulmonal mit Thrombozytenzahlen $< 25.000/\mu\text{l}$ oder Blutungen innerhalb des zentralen Nervensystems)

Die Behandlung mit Dacogen kann wieder aufgenommen werden, sobald sich die oben genannten Bedingungen gebessert oder unter entsprechender Behandlung (Antiinfektiva, Transfusionen oder Wachstumsfaktoren) stabilisiert haben.

In klinischen Studien benötigte etwa ein Drittel der Patienten, die Dacogen erhielten, eine Dosisverzögerung. Eine Dosisreduktion wird nicht empfohlen.

f) Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Abschnitt 4.4:

Myelosuppression: Myelosuppression und Komplikationen einer Myelosuppression, einschließlich Infektionen und Blutungen, die bei Patienten mit AML auftreten, können unter Behandlung mit Dacogen verstärkt werden. In klinischen Studien hatte die Mehrheit

der Patienten eine Myelosuppression vom Grad 3/4 im Ausgangsbefund. Bei Patienten mit Grad 2 im Ausgangsbefund wurde eine Zunahme der Myelosuppression bei den meisten Patienten beobachtet und häufiger als bei Patienten mit Myelosuppression vom Grad 1 oder 0 im Ausgangsbefund. Eine durch Decitabin verursachte Myelosuppression ist reversibel. Bestimmungen des Differentialblutbildes einschließlich der Thrombozytenzahl sollen regelmäßig, bei klinischer Notwendigkeit und vor Beginn jedes Behandlungszyklus durchgeführt werden. Bei Vorliegen einer Myelosuppression oder einer ihrer Komplikationen kann die Behandlung mit Decitabin unterbrochen oder unterstützende Maßnahmen eingeleitet werden.

Sicherheit und Wirksamkeit wurden bei Patienten mit *eingeschränkter Leberfunktion*, *eingeschränkter Nierenfunktion* und *kardialen Erkrankungen* nicht untersucht. Eine Anwendung bei Patienten mit *eingeschränkter Leberfunktion* und *eingeschränkter Nierenfunktion* soll engmaschig überwacht werden.

Nach Rekonstitution und Verdünnung der Lösung zur intravenösen Infusion enthält dieses Arzneimittel abhängig von der Infusionsflüssigkeit zur Verdünnung zwischen 1-10 mmol Kalium pro Dosis bzw. zwischen 0,6-6 mmol Natrium pro Dosis. Dies ist zu berücksichtigen bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sowie Personen unter Kalium kontrollierter Diät bzw. bei Personen unter Natrium kontrollierter (natriumarmer/-kochsalzarter) Diät.

g) Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Abschnitt 4.5:

Es wurden keine formalen klinischen Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen mit Decitabin durchgeführt.

Es besteht die Möglichkeit von Wechselwirkungen mit Arzneimitteln mit anderen Wirkstoffen, die ebenfalls durch sequenzielle Phosphorylierung (durch intrazelluläre Phosphokinase Aktivitäten) aktiviert werden und/oder durch Enzyme metabolisiert werden, die an der Inaktivierung von Decitabin beteiligt sind (z. B. Cytidin-Deaminase). Daher ist Vorsicht geboten, wenn diese Arzneimittel mit Dacogen kombiniert werden.

Einfluss von gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln auf Decitabin: Durch Cytochrom P 450 (CYP) vermittelte, metabolische Wechselwirkungen sind nicht zu erwarten, da Decitabin nicht durch dieses System, sondern durch oxidative Desaminierung metabolisiert wird.

Einfluss von Decitabin auf gleichzeitig angewendeten Arzneimittel: Infolge der geringen Plasmaproteinbindung in vitro (<1 %) ist es unwahrscheinlich, dass Decitabin gleichzeitig angewendet Arzneimittel aus deren Plasmaproteinbindung verdrängt. Decitabin hat sich *in vitro* als schwacher Inhibitor des durch P-Glycoprotein (P-gp) vermittelten Transports erwiesen; daher ist nicht zu erwarten, dass es den durch P-gp vermittelten Transport gleichzeitig angewendet Arzneimittel beeinträchtigt.

h) Gegenanzeigen

Abschnitt 4.3:

Überempfindlichkeit gegen Decitabin oder einen der in Abschnitt 6.1 SMPC genannten sonstigen Bestandteile.

Stillzeit (siehe folgenden Abschnitt).

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

Die Population im Anwendungsgebiet weicht nicht von der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen ab. Für spezielle Patientenpopulationen im Anwendungsgebiet gibt die Fachinformation besondere (Warn-)Hinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendungen wieder.

Folgende Informationen sind in den Abschnitten 4.2/4.4/5.2 der Fachinformation nachzulesen:

Der Einfluss von Nieren- oder Leberfunktionsstörungen, Geschlecht, Alter oder ethnischer Zugehörigkeit auf die Pharmakokinetik von Decitabin wurde nicht formal untersucht. Informationen zu speziellen Populationen wurden aus den pharmakokinetischen Daten der 3 oben genannten Studien sowie jenen aus einer Phase-I-Studie mit Patienten mit MDS (N = 14; 15 mg/m², 3-stündige Infusion alle 8 Stunden an 3 Tagen) abgeleitet.

Ältere Patienten: Die populationspharmakokinetische Analyse zeigte, dass die Pharmakokinetik von Decitabin unabhängig vom Alter ist (untersuchter Bereich 40 bis 87 Jahre, median 70 Jahre).

Geschlecht: Die populationspharmakokinetische Analyse von Decitabin zeigte keinen klinisch relevanten Unterschied zwischen Männern und Frauen.

Ethnische Zugehörigkeit: Die meisten der untersuchten Patienten waren Kaukasier. Die populationspharmakokinetische Analyse von Decitabin zeigte jedoch, dass die ethnische Zugehörigkeit keinen offensichtlichen Einfluss auf die Exposition mit Decitabin hatte.

Studien mit Patienten mit *Leber- und/oder Nierenfunktionsstörung* wurden nicht durchgeführt. Die PK von Dacogen wurde demnach nicht formal bei Patienten mit Leber- und/oder Nierenfunktionsstörung Kreatinin-Clearance (<30 ml/min) untersucht und somit auch nicht die Notwendigkeit einer Dosisanpassung bei Patienten mit Leber- und/oder Nierenfunktionsstörung. Die PK-Analyse der begrenzten Daten zu Dacogen zeigte keine signifikante Abhängigkeit der PK-Parameter von der normierten Kreatinin-Clearance, einem Indikator der Nierenfunktion. Ein Einfluss auf die Decitabin-Exposition bei Patienten mit Leber- und/oder Nierenfunktionsstörung ist nicht wahrscheinlich. Im Falle einer Verschlechterung der Leberfunktion sollen die Patienten sorgfältig überwacht werden. Bei der Anwendung von Dacogen bei diesen Pati-

entengruppen ist entsprechende Vorsicht geboten und Patienten sollen engmaschig überwacht werden.

Kinder und Jugendliche: Die Sicherheit und Wirksamkeit von Dacogen bei Kindern im Alter unter 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Patienten mit *kardialen Erkrankungen:* Patienten mit schwerer dekompensierter Herzinsuffizienz oder klinisch instabiler kardialer Erkrankungen in der Anamnese waren von den klinischen Studien ausgeschlossen, so dass Sicherheit und Wirksamkeit von Dacogen bei diesen Patienten daher nicht untersucht wurden.

Darüber hinaus gilt für die *Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen:* Es wurden mit Decitabin keine Studien zum Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Patienten sind darauf hinzuweisen, dass während der Behandlung unerwünschte Arzneimittelwirkungen wie beispielsweise eine Anämie auftreten könnten. Daher wird empfohlen, beim Führen von Fahrzeugen oder beim Bedienen von Maschinen vorsichtig zu sein. (Abschnitt 4.7)

Weiter ist erwähnt in Abschnitt 4.6:

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Kontrazeption bei Männern und Frauen: Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Dacogen eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden und eine Schwangerschaft vermeiden. Der Zeitpunkt nach einer Behandlung mit Dacogen, zu dem eine Schwangerschaft wieder sicher ist, ist nicht bekannt. Männer sollen während der Behandlung und über 3 Monate nach der Behandlung mit Dacogen eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden und sind darauf hinzuweisen, während der Behandlung mit Dacogen kein Kind zu zeugen. Die Anwendung von Dacogen zusammen mit hormonalen Kontrazeptiva wurde nicht untersucht.

Die Anwendung von Dacogen zusammen mit hormonalen Kontrazeptiva wurde nicht untersucht.

Schwangerschaft: Es liegen keine ausreichenden Daten zur Anwendung von Dacogen bei schwangeren Frauen vor. Studien haben gezeigt, dass Decitabin bei Ratten und Mäusen teratogen ist. Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Basierend auf den Ergebnissen aus Tierstudien und seinem Wirkmechanismus soll Dacogen während der Schwangerschaft und bei Frauen, die schwanger werden könnten, aber keine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden, nicht angewendet werden. Falls dieses Arzneimittel während der Schwangerschaft angewendet wird oder eine Patientin während der Anwendung dieses Arzneimittels schwanger wird, ist die Patientin über eine potenzielle Gefährdung für den Fötus aufzuklären.

Stillzeit: Es ist nicht bekannt, ob Decitabin oder seine Metabolite in die Muttermilch übergehen. Decitabin ist während der Stillzeit kontraindiziert; falls daher eine Behandlung mit Decitabin erforderlich ist, muss das Stillen unterbrochen werden.

Fertilität: Es liegen keine Daten zur Wirkung von Decitabin auf die Fertilität beim Menschen vor. In nichtklinischen Tierstudien verändert Dacogen die männliche Fertilität und ist mutagen. Aufgrund der Möglichkeit einer Zeugungsunfähigkeit oder Unfruchtbarkeit in der Folge einer Therapie mit Dacogen sollen vor dem Beginn der Behandlung mit Dacogen Männer eine Beratung zur Spermakonservierung einholen. Frauen im gebärfähigen Alter sollen sich zur Möglichkeit einer Kryokonservierung von Eizellen beraten lassen.

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

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Anhang IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des European Public Assessment Reports (EPAR) für das zu bewertende Arzneimittel ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

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 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Der Risikomanagement-Plan (RMP) [2] ist Bestandteil der Zulassungsunterlagen. Dieser enthält Aktionspläne zur Durchführung von routinemäßigen und zusätzlichen Pharmakovigilanzaktivitäten sowie von routinemäßigen und zusätzlichen Risikominimierungsaktivitäten. Diese Aktivitäten sollen die Risiken bei der Anwendung von Decitabin minimieren und einen bestimmungsgemäßen Gebrauch sichern. Tabelle 3-11 gibt die Zusammenfassung des RMP gemäß dem EPAR wieder. Die auf die jeweiligen Sicherheitsbedenken bezugnehmenden Passagen der SmPC (routinemäßigen Risikominimierung) sind der Tabelle zu entnehmen.

Tabelle 3-11: Gesamtübersicht über den Plan zur Risikokontrolle

Arzneimittelrisiko	Vorgeschlagene Pharmakovigilanzmaßnahmen (Routinemaßnahmen und zusätzliche Maßnahmen)	Vorgeschlagene Maßnahmen zur Risikominimierung (Routinemaßnahmen und zusätzliche Maßnahmen)
Festgestellte, wichtige Arzneimittelrisiken:		
Neutropenie	Routinemäßige Pharmakovigilanz	Myelosuppression (mit Neutropenie) ist eine häufige, mit der Anwendung von Dacogen einhergehende toxische Wirkung (FI, Abschnitt 4.2). Um das Risiko einer Myelosuppression und ihrer Komplikationen zu senken oder eine Myelosuppression im Falle ihres Auftretens zu beherrschen, wird folgendes empfohlen: regelmäßig ein großes Blutbild zu erstellen und die Thrombozytenzahlen zu ermitteln (FI Abschnitt 4.4) bei vorliegender Myelosuppression die Dacogen-Gabe zu verzögern oder zu unterbrechen (FI Abschnitt 4.2 und 4.4) gemäß jeweiligen Klinikrichtlinien (FI, Abschnitte 4.2 und 4.8) unterstützende Therapien einzuleiten (z. B. Prophylaxe mit Antibiotika und/oder Wachstumsfaktoren bei Neutropenie; intravenöse Verabreichung von Antiinfektiva und intensive unterstützende Therapie bei aktiven Entzündungen). Es werden keine zusätzlichen Maßnahmen zur Risikominimierung vorgeschlagen.
Anämie	Routinemäßige Pharmakovigilanz	Myelosuppression (mit Neutropenie) ist eine häufige, mit der Anwendung von Dacogen einhergehende toxische Wirkung (FI, Abschnitt 4.2). Um das Risiko einer Myelosuppression und ihrer Komplikationen zu senken oder eine Myelosuppression im Falle ihres Auftretens zu beherrschen, wird folgendes empfohlen: regelmäßig ein großes Blutbild zu erstellen und die Thrombozytenzahlen zu ermitteln (FI Abschnitt 4.4) bei vorliegender Myelosuppression die Dacogen-Gabe zu verzögern oder zu unterbrechen (FI Abschnitte 4.2 und 4.4) gemäß jeweils geltenden Klinikrichtlinien (FI, Abschnitte 4.2. und 4.8) unterstützende Therapien einzuleiten (z. B. Bluttransfusionen). Es werden keine zusätzlichen Maßnahmen zur Risikominimierung vorgeschlagen.
Thrombozytopenie	Routinemäßige Pharmakovigilanz	Myelosuppression (mit Thrombozytopenie) eine häufige, mit der Anwendung von Dacogen einhergehende toxische Wirkung (FI, Abschnitt 4.2). Um das Risiko einer Myelosuppression und ihrer Komplikationen zu senken oder eine Myelosuppression im Falle ihres Auftretens zu be-

Arzneimittelrisiko	Vorgeschlagene Pharmakovigilanzmaßnahmen (Routinemaßnahmen und zusätzliche Maßnahmen)	Vorgeschlagene Maßnahmen zur Risikominimierung (Routinemaßnahmen und zusätzliche Maßnahmen)
		herrschen, wird folgendes empfohlen: regelmäßig ein großes Blutbild zu erstellen und die Thrombozytenzahlen zu ermitteln (FI Abschnitt 4.4) bei vorliegender Myelosuppression die Dacogen-Gabe zu verzögern oder zu unterbrechen (FI Abschnitte 4.2 und 4.4) gemäß jeweils geltenden Klinikrichtlinien (FI, Abschnitte 4.2. und 4.8) unterstützende Therapien einzuleiten (z. B. Bluttransfusionen) Es werden keine zusätzlichen Maßnahmen zur Risikominimierung vorgeschlagen.
Panzytopenie	Routinemäßige Pharmakovigilanz	Myelosuppression (mit Panzytopenie) eine häufige, mit der Anwendung von Dacogen einhergehende toxische Wirkung (FI, Abschnitt 4.2). Um das Risiko einer Myelosuppression und ihrer Komplikationen zu senken oder eine Myelosuppression im Falle ihres Auftretens zu beherrschen, wird folgendes empfohlen: regelmäßig ein großes Blutbild zu erstellen und die Thrombozytenzahlen zu ermitteln (FI Abschnitt 4.4) bei vorliegender Myelosuppression die Dacogen-Gabe zu verzögern oder zu unterbrechen (FI Abschnitte 4.2 und 4.4) gemäß jeweiligen Klinikrichtlinien (FI, Abschnitte 4.2 und 4.8) unterstützende Therapien einzuleiten (z. B. Prophylaxe mit Antibiotika und/oder Wachstumsfaktoren bei Neutropenie; intravenöse Verabreichung von Antiinfektiva und intensive unterstützende Therapie bei aktiven Entzündungen). Es werden keine zusätzlichen Maßnahmen zur Risikominimierung vorgeschlagen.
Febrile Neutropenie	Routinemäßige Pharmakovigilanz	Febrile Neutropenie ist sowohl bei behandelten als auch unbehandelten AML-Patienten eine sehr häufige, durch Myelosuppression bedingte Nebenwirkung (FI, Abschnitte 4.2 und 4.8). Zur Minimierung des Risikos einer durch Myelosuppression bedingten febrilen Neutropenie werden dieselben Routinemaßnahmen eingesetzt wie bei Komplikationen der Myelosuppression, nämlich: regelmäßig ein großes Blutbild zu erstellen und die Thrombozytenzahlen zu ermitteln (FI Abschnitt 4.4) bei vorliegender Myelosuppression oder ihren Komplikationen (z. B. febriler Neutropenie) die Dacogen-Gabe zu verzögern oder zu unterbre-

Arzneimittelrisiko	Vorgeschlagene Pharmakovigilanzmaßnahmen (Routinemaßnahmen und zusätzliche Maßnahmen)	Vorgeschlagene Maßnahmen zur Risikominimierung (Routinemaßnahmen und zusätzliche Maßnahmen)
		chen (FI Abschnitt 4.2 und 4.4) gemäß jeweiligen Klinikrichtlinien (FI, Abschnitte 4.2 und 4.8) unterstützende Therapien einzuleiten (z. B Prophylaxe mit Antibiotika und/oder Wachstumsfaktoren bei Neutropenie; intravenöse Verabreichung von Antiinfektiva oder intensive unterstützende Therapie bei aktiven Entzündungen). Es werden keine zusätzlichen Maßnahmen zur Risikominimierung vorgeschlagen.
Lungenentzündung	Routinemäßige Pharmakovigilanz	Lungenentzündung ist eine sehr häufige unerwünschte Arzneimittelwirkung bei mit Dacogen behandelten Patienten (FI, Abschnitt 4.8). Zur Minimierung des Risikos einer durch Myelosuppression bedingten Lungenentzündung werden dieselben Routinemaßnahmen eingesetzt wie bei Komplikationen der Myelosuppression, nämlich: regelmäßig ein großes Blutbild zu erstellen und die Thrombozytenzahlen zu ermitteln (FI Abschnitt 4.4) bei vorliegender Myelosuppression oder ihren Komplikationen (z. B. Lungenentzündung) die Dacogen-Gabe zu verzögern oder zu unterbrechen (FI Abschnitt 4.2 und 4.4) gemäß jeweiligen Klinikrichtlinien (FI, Abschnitte 4.2 und 4.8) unterstützende Therapien einzuleiten (z. B Prophylaxe mit Antibiotika und/oder Wachstumsfaktoren bei Neutropenie; intravenöse Verabreichung von Antiinfektiva oder intensive unterstützende Therapie bei aktiven Entzündungen). Es werden keine zusätzlichen Maßnahmen zur Risikominimierung vorgeschlagen.
Blutvergiftung/septischer Schock	Routinemäßige Pharmakovigilanz	Blutvergiftung/septischer Schock sind häufige, unerwünschte Arzneimittelwirkungen bei mit Dacogen behandelten Patienten (FI, Abschnitt 4.8). Zur Minimierung des Risikos einer Blutvergiftung/eines septischen Schocks werden dieselben Routinemaßnahmen eingesetzt wie bei Komplikationen der Myelosuppression, nämlich: regelmäßig ein großes Blutbild zu erstellen und die Thrombozytenzahlen zu ermitteln (FI Abschnitt 4.4) bei vorliegender Myelosuppression oder ihren Komplikationen (z. B. Blutvergiftung/septischem Schock) die Dacogen-Gabe zu verzögern oder zu unterbrechen (FI Abschnitte 4.2 und 4.4)

Arzneimittelrisiko	Vorgeschlagene Pharmakovigilanzmaßnahmen (Routinemaßnahmen und zusätzliche Maßnahmen)	Vorgeschlagene Maßnahmen zur Risikominimierung (Routinemaßnahmen und zusätzliche Maßnahmen)
		gemäß jeweiligen Klinikrichtlinien (FI, Abschnitte 4.2 und 4.8) unterstützende Therapien einzuleiten (z. B Prophylaxe mit Antibiotika und/oder Wachstumsfaktoren bei Neutropenie; intravenöse Verabreichung von Antiinfektiva und intensive unterstützende Therapie bei aktiven Entzündungen). Es werden keine zusätzlichen Maßnahmen zur Risikominimierung vorgeschlagen.
Blutungen	Routinemäßige Pharmakovigilanz	Schwere, blutungsbedingte unerwünschte Arzneimittelwirkungen im Zusammenhang mit Thrombozytopenie sind eine häufige unerwünschte Arzneimittelwirkung bei mit Dacogen behandelten Patienten (FI, Abschnitt 4.8). Zur Minimierung des Blutungsrisikos werden dieselben Routinemaßnahmen eingesetzt wie bei Komplikationen der Myelosuppression, nämlich: regelmäßig ein großes Blutbild zu erstellen und die Thrombozytenzahlen zu ermitteln (FI Abschnitt 4.4) bei vorliegender Myelosuppression oder ihren Komplikationen (z. B. Blutungen) die Dacogen-Gabe zu verzögern oder zu unterbrechen (FI Abschnitte 4.2 und 4.4) gemäß jeweiligen Klinikrichtlinien (FI, Abschnitt 4.8) unterstützende Therapien einzuleiten (z. B. Bluttransfusionen bei Anämie und/oder Thrombozytopenie). Es werden keine zusätzlichen Maßnahmen zur Risikominimierung vorgeschlagen.
Harnwegsinfektionen	Routinemäßige Pharmakovigilanz	Harnwegsinfektionen sind eine sehr häufige unerwünschte Arzneimittelwirkung bei mit Dacogen behandelten Patienten (FI, Abschnitt 4.8). Zur Minimierung des Risikos anderweitiger Infektionen werden dieselben Routinemaßnahmen eingesetzt wie bei Komplikationen der Myelosuppression, nämlich: regelmäßig ein großes Blutbild zu erstellen und die Thrombozytenzahlen zu ermitteln (FI Abschnitt 4.4) bei vorliegender Myelosuppression und ihren Komplikationen (z. B. anderweitigen Infektionen) die Dacogen-Gabe zu verzögern oder zu unterbrechen (FI Abschnitt 4.2 und 4.4) gemäß jeweiligen Klinikrichtlinien (FI, Abschnitte 4.2 und 4.8) unterstützende Therapien einzuleiten (z. B Prophylaxe mit Antibiotika und/oder Wachstumsfaktoren bei Neutropenie; intravenöse Verabreichung von Antiinfektiva

Arzneimittelrisiko	Vorgeschlagene Pharmakovigilanzmaßnahmen (Routinemaßnahmen und zusätzliche Maßnahmen)	Vorgeschlagene Maßnahmen zur Risikominimierung (Routinemaßnahmen und zusätzliche Maßnahmen)
		und intensive unterstützende Therapie bei aktiven Entzündungen). Es werden keine zusätzlichen Maßnahmen zur Risikominimierung vorgeschlagen.
anderweitige Infektionen (ausgenommen Lungenentzündung, Blutvergiftung/septischer Schock und Harnwegsinfektionen)	Routinemäßige Pharmakovigilanz	Anderweitige Infektionen wie Sinusitis sind eine häufige unerwünschte Arzneimittelwirkung bei mit Dacogen behandelten Patienten (FI, Abschnitt 4.8). Zur Minimierung des Risikos anderweitiger Infektionen werden dieselben Routinemaßnahmen eingesetzt wie bei Komplikationen der Myelosuppression, nämlich: regelmäßig ein großes Blutbild zu erstellen und die Thrombozytenzahlen zu ermitteln (FI Abschnitt 4.4) bei vorliegender Myelosuppression und ihren Komplikationen (z. B. anderweitigen Infektionen) die Dacogen-Gabe zu verzögern oder zu unterbrechen (FI Abschnitt 4.2 und 4.4) gemäß jeweiligen Klinikrichtlinien (FI, Abschnitte 4.2 und 4.8) unterstützende Therapien einzuleiten (z. B. Prophylaxe mit Antibiotika und/oder Wachstumsfaktoren bei Neutropenie; intravenöse Verabreichung von Antiinfektiva und intensive unterstützende Therapie bei aktiven Entzündungen). Es werden keine zusätzlichen Maßnahmen zur Risikominimierung vorgeschlagen.
Überempfindlichkeiten und anaphylaktische Reaktionen	Routinemäßige Pharmakovigilanz	Die Fachinformation (Abschnitt 4.3) weist darauf hin, dass die Gabe von Decitabin bei Patienten mit Überempfindlichkeit gegenüber Decitabin oder seinen Inhaltsstoffen kontraindiziert ist. Überempfindlichkeiten und anaphylaktische Reaktionen werden in Abschnitt 4.8 der FI als UAW angegeben. Es werden keine zusätzlichen Maßnahmen zur Risikominimierung vorgeschlagen.
Wichtige potentielle Arzneimittelrisiken		
Reproduktionstoxizität	Routinemäßige Pharmakovigilanz	Decitabin wirkt in Ratten und Mäusen teratogen (FI, Abschnitt 5.3). Es liegen keine ausreichenden Daten zur Anwendung von Dacogen während der Schwangerschaft vor (FI, Abschnitt 4.6). Deshalb gilt: Frauen im gebärfähigen Alter müssen wirksame empfängnisverhütende Maßnahmen ergreifen. Männer sollten wirksame Verhütungsmaßnahmen ergreifen und während der Behandlung mit Dacogen sowie für die Dauer von 3 Monaten

Arzneimittelrisiko	Vorgeschlagene Pharmakovigilanzmaßnahmen (Routinemaßnahmen und zusätzliche Maßnahmen)	Vorgeschlagene Maßnahmen zur Risikominimierung (Routinemaßnahmen und zusätzliche Maßnahmen)
		nach Therapieende kein Kind zu zeugen. Frauen, die schwanger werden, müssen über die potentiellen Risiken für den Fötus in Kenntnis gesetzt werden. Es werden keine zusätzlichen Maßnahmen zur Risikominimierung vorgeschlagen.
Karzinogenität	Routinemäßige Pharmakovigilanz	Die FI (Abschnitt 5.3) weist darauf hin, dass zur Karzinogenität von Decitabin keine Studien durchgeführt wurden. Belege aus der Literatur weisen auf ein karzinogenes Potential von Decitabin hin.
Gentoxizität	Routinemäßige Pharmakovigilanz	Die FI (Abschnitt 5.3) weist darauf hin, dass vorliegende Daten aus in vivo- und in vitro-Studien ein gentoxisches Potential von Decitabin ausreichend belegen. Es werden keine zusätzlichen Maßnahmen zur Risikominimierung vorgeschlagen. Die FI (Abschnitt 4.6) empfiehlt, dass: Frauen im gebärfähigen Alter müssen wirksame empfängnisverhütende Maßnahmen ergreifen. Männer sollten wirksame Verhütungsmaßnahmen ergreifen und während der Behandlung mit Dacogen sowie für die Dauer von 3 Monaten nach Therapieende kein Kind zu zeugen. Frauen, die schwanger werden, müssen über die potentiellen Risiken für den Fötus in Kenntnis gesetzt werden. Es werden keine zusätzlichen Maßnahmen zur Risikominimierung vorgeschlagen.
Fehlende wichtige Angaben:		
Gebrauch bei Kindern	Routinemäßige Pharmakovigilanz Überwachung der Arzneimittelsicherheit bei klinischen Studien und dem PIP: Studie der Phasen 1/2 und eine Phase-3-Studie bei pädiatrischen AML-Patienten; Beschreibung siehe <u>Abschnitte 2.3</u> und .	Die FI (Abschnitt 4.2) weist darauf hin, dass für Sicherheit und Wirksamkeit von Dacogen bei Patienten unter 18 Jahren bislang kein Nachweis erbracht wurde. Es werden keine zusätzlichen Maßnahmen zur Risikominimierung vorgeschlagen.
Anwendung während der Stillzeit	Routinemäßige Pharmakovigilanz	Es ist nicht bekannt, ob Decitabin oder seine Metaboliten in die Muttermilch übergehen. Deshalb ist die Anwendung von Dacogen während der Laktationsphase kontraindiziert (FI, Abschnitte 4.3 und 4.6) Es werden keine zusätzlichen Maßnahmen zur Risikominimierung vorgeschlagen.

Arzneimittelrisiko	Vorgeschlagene Pharmakovigilanzmaßnahmen (Routinemaßnahmen und zusätzliche Maßnahmen)	Vorgeschlagene Maßnahmen zur Risikominimierung (Routinemaßnahmen und zusätzliche Maßnahmen)
Anwendung bei stark beeinträchtigter Nierenfunktion	Routinemäßige Pharmakovigilanz Gezielte Nachverfolgung von Spontanmeldungen mittels spezifischem Fragebogen	Die Auswirkungen einer eingeschränkten Nierenfunktion auf die Pharmakokinetik von Decitabin ist nicht formell untersucht (FI, Abschnitt 5.2). Das Erfordernis einer Dosisanpassung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion wurde nicht untersucht (FI, Abschnitt 4.2). Daher ist bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance <30 ml/min; FI Abschnitt 4.4) Vorsicht geboten, und ihre sorgfältige Überwachung wird angeraten. Es werden keine zusätzlichen Maßnahmen zur Risikominimierung vorgeschlagen.
Anwendung bei stark beeinträchtigter Leberfunktion	Routinemäßige Pharmakovigilanz Gezielte Nachverfolgung von Spontanmeldungen mittels spezifischem Fragebogen	Wie sich eine eingeschränkte Leberfunktion auf die Pharmakokinetik von Decitabin auswirkt, wurde bisher nicht formell untersucht (FI, Abschnitt 5.2). Bei der Gabe von Dacogen an Patienten mit Leberfunktionsstörungen ist Vorsicht geboten, und diese Patienten sollten engmaschig überwacht werden (FI, Abschnitte 4.2 und 4.4). Es werden keine zusätzlichen Maßnahmen zur Risikominimierung vorgeschlagen.
Anwendung bei schweren Herzerkrankungen (z. B. unbehandelter Angina [pectoris] oder schwerer Stauungsherzinsuffizienz [HYHA III-IV])	Routinemäßige Pharmakovigilanz Gezielte Nachverfolgung von Spontanmeldungen mittels spezifischem Fragebogen	Für die Sicherheit von Dacogen bei Patienten mit schwerer Stauungsherzinsuffizienz oder klinisch instabilen Herzerkrankungen in der Vorgeschichte besteht kein Nachweis (FI, Abschnitt 4.4). Es werden keine zusätzlichen Maßnahmen zur Risikominimierung vorgeschlagen.
Anwendung bei nicht weißen Bevölkerungsgruppen	Routinemäßige Pharmakovigilanz	Für die Sicherheit von Dacogen bei nicht-weißen Patienten besteht kein Nachweis. Bei den meisten der in Studien untersuchten Patienten handelte es sich um Weiße. Die Pharmakokinetik-Analyse der Studienpopulation deutete jedoch darauf hin, dass ethnische Zugehörigkeit offenbar keine Auswirkung auf die Decitabin-Exposition hat. (FI, Abschnitt 5.2). Es werden keine zusätzlichen Maßnahmen zur Risikominimierung vorgeschlagen.
Anwendung bei Patienten unter 65 Jahren	Routinemäßige Pharmakovigilanz	Dacogen ist zur Behandlung von Erwachsenen ab 65 Jahren angezeigt (FI, Abschnitt 4.1). Es werden jedoch keine Unterschiede in der Sicherheit von Dacogen bei dieser Population und älteren Patienten erwartet. Es werden keine zusätzlichen Maßnahmen zur Risikominimierung vorgeschlagen.
Anwendung bei AML mit ZNS-Beteiligung	Routinemäßige Pharmakovigilanz	Die Sicherheit von Dacogen bei Patienten mit promyelozytischer Leukämie oder ZNS-Leukämie wurde nicht untersucht (FI, Abschnitt

Arzneimittelrisiko	Vorgeschlagene Pharmakovigilanzmaßnahmen (Routinemaßnahmen und zusätzliche Maßnahmen)	Vorgeschlagene Maßnahmen zur Risikominimierung (Routinemaßnahmen und zusätzliche Maßnahmen)
		5.1). Es werden keine zusätzlichen Maßnahmen zur Risikominimierung vorgeschlagen.
Subkutane Verabreichung und ihre Folgen	Routinemäßige Pharmakovigilanz	Die Sicherheit von Dacogen bei subkutaner Verabreichung wurde nicht untersucht. Dacogen ist für die intravenöse Verabreichung unter Aufsicht eines erfahrenes Arztes vorgesehen.(FI, Abschnitt 4.2). Es werden keine zusätzlichen Maßnahmen zur Risikominimierung vorgeschlagen.
AML = akute myeloische Leukämie, CHF = congestive heart failure (Stauungsherzinsuffizienz), NYHA = New York Heart Association, PIP = Paediatric Investigational Plan, PSUR = Periodic Safety Update Report, FI = Fachinformation		

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

Es gibt keine abweichenden Anforderungen.

3.4.4 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

Es sind keine weiteren Anforderungen vorhanden.

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 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.4 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung von Dacogen® wurden der Fachinformation [1] und dem RMP [2] entnommen. Diese Informationen wurden vom pU zur Verfügung gestellt.

3.4.6 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

1. Janssen-Cilag GmbH. Dacogen® 50mg Pulver, Stand: September 2012. 2012 [Zugriff: 23.10.2012]. URL: www.fachinfo.de.
2. Janssen-Cilag GmbH. Risk-Management-Plan Tabelle 19 [unveröffentlicht].