

Dokumentvorlage, Version vom  
16.03.2018/16.08.2018

## **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Venetoclax (Venclyxto<sup>®</sup>)*

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

### **Modul 3 A**

*Kombinationstherapie mit einer hypomethylierenden  
Substanz zur Behandlung erwachsener Patienten mit  
neu diagnostizierter Akuter Myeloischer Leukämie  
(AML)*

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

Stand: 11.06.2021

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Inhaltsverzeichnis</b> .....	<b>1</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>5</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>6</b>
<b>3 Modul 3 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>10</b>
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	11
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	11
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	12
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	15
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	15
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	18
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	18
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	34
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	45
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	50
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	52
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	53
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	54
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	60
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	60
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	66
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	70
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	72
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	79
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	81
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	82
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	82
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	85
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation.....	85
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	95
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	95
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	96
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	98
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	99
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	99
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V.....	100

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5..... 107

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 3-1: FAB-Klassifikation der AML.....	22
Tabelle 3-2: WHO-Klassifikation der AML.....	22
Tabelle 3-3: Gesamtüberleben von AML-Patienten in Abhängigkeit des Alters und Karyotyps.....	24
Tabelle 3-4: Prognosefaktoren der AML gemäß ELN 2017.....	25
Tabelle 3-5: Ansprechkriterien der AML gemäß ELN-Expertengruppe.....	28
Tabelle 3-6: Subgruppen-spezifische Induktions- und Postremissionstherapieempfehlungen der DGHO-Leitlinie bei Patienten mit AML, die für eine intensive Chemotherapie geeignet sind.....	31
Tabelle 3-7: Ansprechrate und Gesamtüberleben bei älteren AML-Patienten, die mit intensiver Chemotherapie (Anthrazyklin plus Cytarabin) behandelt wurden.....	37
Tabelle 3-8: Geschlechtsspezifische Inzidenz der AML im Jahr 2017.....	47
Tabelle 3-9: Entwicklung der AML-Neuerkrankungen bis 2026.....	50
Tabelle 3-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation.....	51
Tabelle 3-11: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	52
Tabelle 3-12: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie).....	61
Tabelle 3-13: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie).....	65
Tabelle 3-14: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie).....	67
Tabelle 3-15: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	70
Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie).....	73
Tabelle 3-17: Sonstige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie).....	74
Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit.....	76
Tabelle 3-19: Sonstige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit.....	76
Tabelle 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)....	77
Tabelle 3-21: Sonstige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient).....	78
Tabelle 3-22: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	80

Tabelle 3-23: Aufdosierungsschema bei Patienten mit AML.....	85
Tabelle 3-24: Empfohlene Dosisanpassungen bei Nebenwirkungen bei AML.....	87
Tabelle 3-25: Management möglicher Venclxyto-Wechselwirkungen mit CYP3A-Inhibitoren .....	88
Tabelle 3-26: Risk Management Plan .....	96
Tabelle 3-27: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind.....	100

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Normale Hämatopoese und Zelllinien, die von myeloischen Leukämien betroffen sind.....	19
Abbildung 2: Vergleich gesundes Knochenmark und Knochenmark eines Patienten mit AML.....	20
Abbildung 3: Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Alter: Patienten mit <i>de novo</i> AML, für eine intensive Therapie geeignet und mit einem ECOG-PS 0 – 2 (n = 1.229).....	38
Abbildung 4: Inzidenz der AML in Deutschland pro 100.000 Einwohner zwischen 2011 und 2013 getrennt nach Alter und Geschlecht .....	46

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
<i>ABL1</i>	Abelson Murine Leukemia Viral Oncogene Homolog 1 (Gen)
abnl	Abnormal
AML	Akute Myeloische Leukämie
AML-MRC	Akute Myeloische Leukämie mit Myelodysplasie-assoziierten Veränderungen (Akute Myeloische Leukämie with Myelodysplasia-Related Changes)
AMLSG	Akute Myeloische Leukämie Study Group
AMLSG-BiO	Akute Myeloische Leukämie Study Group Biology and Outcome Study
AMPreisV	Arzneimittelpreisverordnung
ANC	Absolute Neutrophilenzahl (Absolute Neutrophil Count)
APL	Akute Promyelozytenleukämie
<i>ASXL1</i>	Additional Sex Combs-Like 1 (Gen)
AUC	Area Under the Curve
BCL-2	B-Zell-Lymphom-2-Protein (B-Cell Lymphoma 2 Protein)
<i>BCR</i>	Breakpoint Cluster Region (Gen)
BCRP	Brustkrebsresistenz-Protein (Breast Cancer Resistance Protein)
BGBI.	Bundesgesetzblatt
BSC	Best Supportive Care
CBF	Core-Binding Factor
<i>CBFB</i>	Core-Binding Factor Subunit Beta (Gen)
CD	Cluster of Differentiation
<i>CEBPA</i>	CCAAT/Enhancer-Binding Protein Alpha (Gen)
CLL	Chronische Lymphatische Leukämie
CML	Chronische Myeloische Leukämie
CR	Komplette Remission (Complete Remission)
CrCl	Kreatinin-Clearance (Creatinine Clearance)
CRi	Komplette Remission mit inkompletter Regeneration des Blutbildes (Complete Remission with Incomplete Hematologic Recovery)

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
CT	Computertomografie
CYP3A	Cytochrom P450, Familie 3, Subfamilie A
<i>DEK</i>	<i>DEK</i> -Onkogen (Gen)
del	Deletion
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
DNA	Desoxyribonukleinsäure (Desoxyribonucleic Acid)
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status
ELN	European LeukemiaNet
EPAR	European Public Assessment Report
ESMO	Europäische Gesellschaft für medizinische Onkologie
EU	Europäische Union
EUnetHTA	Europäisches Netzwerk für Health Technology Assessment
<i>EVII</i>	Ecotropic Viral Integration Site 1 (Gen)
FAB	French-American-British
FDA	U.S. Food and Drug Administration
<i>FLT3</i>	FMS-Like Tyrosine Kinase 3 (Gen)
<i>GATA2</i>	GATA Binding Protein 2 (Gen)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
G-CSF	Granulozytenkolonie stimulierender Faktor (Granulocyte-Colony Stimulating Factor)
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HMA	Hypomethylierende Substanz/en (Hypomethylating Agent/s)
HOVON	Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland
HR	Hazard-Ratio
ICD	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)
INR	International normalisiertes Verhältnis (International Normalized Ratio)

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
inv()	Inversion
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITD	Internal Tandem Duplication
IU	International Unit
(J)CMML	(Juvenile) Chronische Myelomonozytäre Leukämie
KI	Konfidenzintervall
<i>KMT2A</i>	Histone-Lysine N-Methyltransferase 2A (Gen)
KOF	Körperoberfläche
LDAC	Niedrigdosiertes Cytarabin (Low-Dose Cytarabine)
LDH	Laktatdehydrogenase
MDS	Myelodysplastisches Syndrom
<i>MDS1</i>	Myelodysplasia Syndrome 1 (Gen)
<i>MECOM</i>	<i>MDS1</i> and <i>EVII</i> Complex Locus (Gen)
MFC	Multiparametrische Durchflusszytometrie (Multiparameter Flow Cytometry)
<i>MKL1</i>	Megakaryoblastic Leukemia 1 (Gen)
MLFS	Morphologisch Leukämiefreier Status
<i>MLL3</i>	Myeloid/Lymphoid or Mixed-Lineage Leukemia (Trithorax Homolog, Drosophila); Translocated to, 3 (Gen)
MRD	Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease)
mut	Mutation
<i>MYH11</i>	Myosin Heavy Chain 11 (Gen)
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCRI	National Cancer Research Institute
<i>NPM1</i>	Nucleophosmin 1 (Gen)
<i>NUP214</i>	Nucleoporin 214 (Gen)
OATP	Organo-Anion-Transporter
OTC	Over-the-Counter
p	Genlokus im kurzen Chromosomenarm
P-gp	P-Glykoprotein
<i>PML</i>	Promyelozytische Leukämie (Gen)

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
PR	Partielle Remission
PZN	Pharmazentralnummer
q	Genlokus im langen Chromosomenarm
<i>RARA</i>	Retinoic Acid Receptor Alpha (Gen)
<i>RBM15</i>	Ribonucleic Acid Binding Motif Protein 15 (Gen)
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	Risk Management Plan
RT-qPCR	Reverse Transkriptase-quantitative Polymerasekettenreaktion
<i>RUNX1</i>	Runt-Related Transcription Factor 1 (Gen)
<i>RUNX1T1</i>	Runt-Related Transcription Factor 1; Translocated to, 1(Gen)
SAL	Studienallianz Leukämie
SGB	Sozialgesetzbuch
SmPC	Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Summary of Product Characteristics)
SWOG	Southwest Oncology Group
t()	Translokation
Tabl.	Tablette
tAML	Therapie-assoziierte Akute Myeloische Leukämie
TKD	Tyrosine Kinase Domain
TLS	Tumorlysesyndrom
<i>TP53</i>	Tumor Protein p53 (Gen)
UE	Unerwünschtes Ereignis
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
wt	Wildtyp
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

### 3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

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

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

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

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

### 3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

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

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

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

#### 3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Venetoclax (Venclxyto®) in Kombination mit einer hypomethylierenden Substanz (Hypomethylating Agent, HMA) wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostizierter Akuter Myeloischer Leukämie (AML), die nicht für eine intensive Chemotherapie geeignet sind.

Zudem besteht für Venetoclax eine Zulassung als Monotherapie (seit Dezember 2016) und als Kombinationstherapie mit Rituximab (seit Oktober 2018) oder Obinutuzumab (seit März 2020) für verschiedene Gruppen von Patienten mit Chronischer Lymphatischer Leukämie (CLL) (1). Das vorliegende Dossier beschränkt sich auf die neu zugelassene Kombinationstherapie von Venetoclax mit HMA bei Patienten mit neu diagnostizierter AML, die nicht für eine intensive Chemotherapie geeignet sind.

Für die vorliegende Nutzenbewertung wird als zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) folgende herangezogen:

- Azacitidin

### 3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

In den Beratungsgesprächen am 13. Juni 2019 und am 09. September 2020 (Vorgangsnummern 2018-B-076 und 2020-B-192) legte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) die ZVT für das hier vorliegende Anwendungsgebiet fest (2, 3):

- Cytarabin<sup>1</sup> oder Azacitidin oder Decitabin<sup>2</sup> (2, 3).

Es wird davon ausgegangen, dass für alle Patienten im Anwendungsgebiet zum Zeitpunkt der Therapie mit Venetoclax in Kombination mit HMA eine alleinige Best Supportive Care (BSC)-Behandlung nicht infrage kommt (2, 3).

Der G-BA leitet für die im vorliegenden Anwendungsgebiet zur Verfügung stehenden Wirkstoffe keine Präferenz für einen bestimmten Wirkstoff ab und begründet dies mit einer aus Sicht des Ausschusses zur zum damaligen Zeitpunkt eingeschränkten Datengrundlage (2, 3).

Der Zusatznutzen kann laut G-BA gegenüber einer der genannten Therapieoptionen, in Form einer Single-Komparator-Studie, abgeleitet werden (2, 3).

AbbVie folgt der Festlegung des G-BA in Hinblick auf die ZVT. Dabei erachtet AbbVie HMA aufgrund des vorteilhaften klinischen Profils, der breiteren Therapieempfehlungen in den relevanten AML-Leitlinien, des G-BA-Beschlusses zum Wirkstoff Decitabin vom

---

<sup>1</sup> Im vorliegenden Anwendungsgebiet wird Cytarabin in Form von niedrigdosiertem Cytarabin (Low-Dose Cytarabine, LDAC) eingesetzt.

<sup>2</sup> Im zweiten Beratungsgespräch am 09. September 2020 wurden die ZVT Cytarabin (LDAC), Azacitidin und Decitabin seitens des G-BA bestätigt. BSC bzw. Hydroxycarbamid kommt als alleinige ZVT nicht infrage.

02. Mai 2013 (4) sowie aufgrund des etablierten Einsatzes der HMA in der Versorgung als vorrangige ZVT in dem vorliegenden Anwendungsgebiet. Demgegenüber wird LDAC als nachrangige Therapiealternative bei Patienten mit neu diagnostizierter AML, die nicht für eine intensive Chemotherapie geeignet sind, gesehen.

### **Vorrangiger Stellenwert der HMA auf Basis der klinischen Evidenz vs. LDAC**

HMA zeigen gegenüber dem historischen Standard LDAC höhere Ansprechraten und bewirken eine Überlebensverlängerung für nicht intensiv behandelbare Patienten mit AML (5-9). Ferner liegt für Decitabin ein Beschluss des G-BA vom 02. Mai 2013 vor, in dem ein geringer Zusatznutzen gegenüber BSC oder LDAC auf Basis einer signifikanten Verlängerung der Überlebensdauer festgestellt wurde (4). Des Weiteren kam eine systematische Meta-Analyse mit über 1.800 Patienten aus 13 multizentrischen Studien zu dem Ergebnis, dass das Gesamtüberleben von Patienten, die mit HMA behandelt wurden, höher ausfällt als bei Patienten, die LDAC verabreicht bekamen (10).

Dabei sind die beiden Substanzen (Azacitidin und Decitabin) innerhalb der Gruppe der HMA gemäß den Ergebnissen einer Netzwerk-Meta-Analyse als gleichwertig anzusehen (11). Für beide HMA-Substanzen wurden verbesserte Endergebnisse in Bezug auf Mortalität, Gesamtansprechrate und Verbesserung in hämatologischen Parametern gegenüber den konventionellen Therapieregimen nachgewiesen (11). Eine Datenbankstudie mit über 2.200 Patienten (Real-World-Evidence-Daten), die entweder mit Azacitidin oder mit Decitabin behandelt wurden, bestätigt die klinische Gleichwertigkeit der beiden HMA-Substanzen in Bezug auf die Verlängerung des Gesamtüberlebens und die Erythrozyten-Transfusionsabhängigkeit (12). Auch die Ergebnisse einer Phase-Ib-Studie, in welcher Azacitidin und Decitabin jeweils in Kombination mit Venetoclax verabreicht wurden, legen die vergleichbare Wirksamkeit der beiden Substanzen nahe: Für beide Arme zeigten sich ähnliche Gesamtüberlebenszeiten und Ansprechraten; auch das Sicherheitsprofil war vergleichbar (13).

### **Präferenz für HMA in den AML-Leitlinien vs. LDAC**

Relevante internationale und nationale Leitlinien führen für nicht intensiv behandelbare AML-Patienten die beiden HMA Azacitidin und Decitabin sowie LDAC als mögliche aktive Therapieoptionen auf (14-17), wobei der vorrangige Stellenwert von HMA gegenüber LDAC klar zu erkennen ist (14, 15, 17). Azacitidin und Decitabin werden als gleichwertige Therapieoptionen eingestuft (14, 17).

So zeigt die Leitlinie des National Comprehensive Cancer Network (NCCN) eine Präferenz für HMA gegenüber LDAC für Patienten ohne Mutationen, die nicht für eine intensive Chemotherapie geeignet sind, in dem sie einen höheren Empfehlungsgrad (Kategorie 2A) für HMA gegenüber LDAC (Kategorie 3) ausspricht (15). Auch die Leitlinie der Europäischen Gesellschaft für medizinische Onkologie (ESMO) führt HMA als erste Wahl zur Behandlung neu diagnostizierter Patienten mit AML, die nicht für eine intensive Chemotherapie infrage kommen (14), auf. Dieser Empfehlung schließt sich das Europäische Netzwerk für Health Technology Assessment (EUnetHTA) an (18). Ebenso empfiehlt die Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) zur Erstlinientherapie

älterer Patienten ohne intensive Therapiemöglichkeit den Einsatz von HMA als Monotherapie und die Kombinationstherapie Glasdegib + LDAC (zweite Priorität), da sie gegenüber LDAC neben einer Überlebensverlängerung auch höhere Ansprechraten bewirken. LDAC kann bei Intoleranz und Kontraindikationen als Therapiealternative zu HMA in Erwägung gezogen werden (dritte Priorität) (17). Insgesamt sind somit Fallkonstellationen denkbar, in denen eine Therapie mit LDAC geeignet ist. Die ZVT dient jedoch nicht dazu, alle Fallkonstellationen abzudecken, sondern soll für den überwiegenden Teil der Patienten in der jeweiligen Indikation zweckmäßig sein (19-21). Daher wird LDAC als nachrangige Therapieoption gesehen.

### **Bevorzugter Einsatz von HMA in der Versorgung vs. LDAC**

Der vorrangige Stellenwert von HMA gegenüber LDAC findet sich auch im deutschen Versorgungskontext wieder: In der klinischen Versorgungsrealität werden HMA gegenüber LDAC bevorzugt eingesetzt (22, 23). Sowohl die Daten des Studienallianz Leukämie (SAL)-Registers (Zeitraum 2013 – 2018) als auch des Akute Myeloische Leukämie Study Group (AMLSG)-Registers (Zeitraum 2012 – 2014) zeigen eine übergeordnete Relevanz der HMA (24, 25). Eine im Jahr 2020 durchgeführte Analyse basierend auf Registerdaten der SAL-Studiengruppe zeigt einen kontinuierlichen Anstieg des HMA-Einsatzes im Zeitverlauf für den deutschen Versorgungskontext. Auf Basis der aktuellsten verfügbaren Daten wurden im Zeitraum 2016 – 2018 vorwiegend HMA (ca. 93 %) eingesetzt. LDAC wurde bei nur ca. 7 % der im Register eingeschlossenen nicht intensiv behandelbaren Patienten angewendet (25).

Auch im europäischen Versorgungskontext (26) und in einer retrospektiven Auswertung in 22 Ländern (Real-World-Evidence-Daten) zeigt sich der bevorzugte Einsatz von HMA (27). Des Weiteren zeigen Ergebnisse der Phase-III-Studie ASTRAL-1 im vorliegenden Anwendungsgebiet, dass bei der Behandlungsauswahl im Vergleichsarm zwischen HMA und LDAC die Behandlung mit HMA eindeutig von den Prüfarzten bei der Auswahl des Therapieregimes versus LDAC favorisiert wurde (28).

### **Zusammenfassung**

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass HMA die eindeutig bevorzugten Therapien für Patienten mit AML, die nicht für eine intensive Chemotherapie geeignet sind, darstellen. Der vorrangige Stellenwert der HMA zeigt sich durch das klinisch vorteilhafte Profil, eine entsprechende breite Therapieempfehlung in den Leitlinien und spiegelt sich in der klinischen Versorgungsrealität deutlich wider. Die Bedeutung einer Monotherapie mit LDAC ist für klinische Experten in den Hintergrund gerückt (17, 23). LDAC stellt somit für die Patienten mit neu diagnostizierter AML, die nicht für eine intensive Chemotherapie geeignet sind, nur eine untergeordnete, für einige seltene Fallkonstellationen infrage kommende Therapieoption dar.

AbbVie erbringt den Nachweis des Zusatznutzens gegenüber der HMA Azacitidin.

*Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl*

*der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Nicht zutreffend.

### **3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1**

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

Die Angaben zur ZVT beruhen auf den finalen Niederschriften zu den Beratungsgesprächen mit dem G-BA. Die Angaben zur zugelassenen Indikation wurden der Fachinformation entnommen. Angaben zu Therapieempfehlungen sind Leitlinien und ausgewählter Sekundärliteratur sowie den dort zitierten Quellen entnommen.

### **3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1**

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

1. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation Venclxyto® 10 mg/50 mg/100 mg Filmtabletten (Stand 05/2021) – Venetoclax. 2021.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV – Beratungsanforderung 2019-B-076 – Venetoclax zur Behandlung der neu diagnostizierten AML. 2019.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV – Beratungsanforderung 2020-B-192 – Venetoclax zur Behandlung der neu diagnostizierten AML. 2020.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Decitabin. 2013. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2300/2013-05-02\\_AM-RL-XII\\_Decitabin\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2300/2013-05-02_AM-RL-XII_Decitabin_TrG.pdf). [Zugriff am: 15.04.2021]
5. 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;30(21):2670-7.

6. Fenaux P, Mufti GJ, Hellström-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.* 2009;28(4):562-9.
7. Dombret H, Seymour JF, Butrym A, Wierzbowska A, Selleslag D, Jang JH, et al. International phase 3 study of azacitidine vs conventional care regimens in older patients with newly diagnosed AML with >30% blasts. *Blood.* 2015;126(3):291-9.
8. Michallet M, Sobh M, Elhamri M, Monfray J, Labussiere-Wallet H, Hayette S, et al. Therapeutic Management of Acute Myeloid Leukemia Patients after Stratification on Age, Prognosis and Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation Eligibility. *Blood.* 2014;124(21):3691.
9. Bell J, Galaznik A, Huelin R, Stokes M, Faller D, Fram R. Treatment-associated survival rates in older patients with acute myeloid leukemia (AML): a systematic literature review. *EHA Library – Poster – E944.* 2017.
10. Stone A, Zukerman T, Flaishon L, Yakar RB, Rowe JM. Efficacy outcomes in the treatment of older or medically unfit patients with acute myeloid leukaemia: A systematic review and meta-analysis. *Leukemia Res.* 2019;82:36-42.
11. Wen B, You W, Yang S, Du X. Indirect comparison of azacitidine and decitabine for the therapy of elderly patients with acute myeloid leukemia: a systematic review and network meta-analysis. *Experimental Hematology & Oncology.* 2020;9(1):3.
12. Zeidan AM, Wang R, Wang X, Shallis RM, Podoltsev NA, Bewersdorf JP, et al. Clinical outcomes of older patients with AML receiving hypomethylating agents: a large population-based study in the United States. *Blood Adv.* 2020;4(10):2192-201.
13. AbbVie Inc. (AbbVie). Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use. Venetoclax (ABT-199) 2.7.3 Summary of Clinical Efficacy R&D/19/0254. 2020.
14. Heuser M, Ofran Y, Boissel N, Brunet Mauri S, Craddock C, Janssen J, et al. Acute myeloid leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2020;31(6):697-712.
15. Tallman MS, Pollyea DA, Altman JK, Appelbaum FR, Bhatt VR, Bixby D, et al. Acute Myeloid Leukemia, Version 3.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. 2021.
16. Döhner H, Estey E, Grimwade D, Amadori S, Appelbaum FR, Büchner T, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood.* 2017;129(4):424-47.
17. Röllig C, Beelen DW, Braess J, Greil R, Heuser M, Manz MG, et al. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Leitlinie – Akute Myeloische Leukämie (AML). 2021.
18. EUnetHTA. Glasdegib in combination with low-dose cytarabine, for the treatment of newly diagnosed de novo or secondary acute myeloid leukaemia (AML) in adult patients who are not candidates for standard induction chemotherapy. Project ID: PTJA12. Version v1.0, 30. July. 2020.
19. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Dapagliflozin – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2013. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-207/Dapagliflozin\\_Nutzenbewertung\\_IQWiG-35a.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-207/Dapagliflozin_Nutzenbewertung_IQWiG-35a.pdf). [Zugriff am: 15.04.2021]
20. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Lixisenatid – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2013. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-207/Lixisenatid\\_Nutzenbewertung\\_IQWiG-35a.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-207/Lixisenatid_Nutzenbewertung_IQWiG-35a.pdf). [Zugriff am: 15.04.2021]

- [ba.de/downloads/92-975-245/2013-06-13\\_D-061\\_Lixisenatid\\_IQWiG-Nutzenbewertung.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-245/2013-06-13_D-061_Lixisenatid_IQWiG-Nutzenbewertung.pdf). [Zugriff am: 15.04.2021]
21. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Saxagliptin (neues Anwendungsgebiet) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2013. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-370/2013-11-28\\_A13-32\\_Saxagliptin\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-370/2013-11-28_A13-32_Saxagliptin_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf). [Zugriff am: 15.04.2021]
  22. Braess J. Paradigmenwechsel bei der AML-Therapie. Journal Onkologie. 2020.
  23. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Glasdegib (Akute myeloische Leukämie (AML), Kombination mit Cytarabin (LDAC)) 2021. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7314/2021-02-18\\_AM-RL-XII\\_Glasdegib\\_D-565\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7314/2021-02-18_AM-RL-XII_Glasdegib_D-565_TrG.pdf). [Zugriff am: 12.03.2021]
  24. Nagel G, Weber D, Fromm E, Erhardt S, Lübbert M, Fiedler W, et al. Epidemiological, genetic, and clinical characterization by age of newly diagnosed acute myeloid leukemia based on an academic population-based registry study (AMLSG BiO). Ann Hematol. 2017;96(12):1993-2003.
  25. Röllig C. Charakterisierung von Behandlungspfaden von Patienten mit AML außerhalb klinischer Studien, die nicht für eine intensive Therapie geeignet sind. Daten-Analyse aus dem SAL-AML-Register. 2021.
  26. Kantar Health. CancerMPact® Western Europe. Treatment Architecture: Western Europe Acute Myeloid Leukemia – February 2019, v.1.1. 2019.
  27. Lee J-H, Leitch HA, Kaporskaya T, Samanez C, Yoshida C, Tomuleasa C, et al. Real-world treatment patterns and clinical outcomes in unfit patients with aml receiving first line systemic treatment or best supportive care (current): an interim analysis. EHA Library – Poster – EP631. 2020.
  28. Zeidan AM, Fenaux P, Gobbi M, Mayer J, Roboz G, Krauter J, et al. Comparative results of azacitidine and decitabine from a large prospective phase 3 study in treatment naïve acute myeloid leukemia (tn-AML) not eligible for intensive chemotherapy. EHA Library – Oral Presentation – S142. 2020.

### **3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

#### **3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation**

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

#### **Beschreibung der Erkrankung**

##### ***Pathogenese und Risikofaktoren***

Bei der normalen Hämatopoese werden im Knochenmark pluripotente Blutstammzellen gebildet, welche sich zunächst zu Vorläuferzellen der verschiedenen Blutzelltypen entwickeln und anschließend ausreifen. Die Ursache einer Leukämie liegt in der malignen Entartung dieser Vorläuferzellen im Knochenmark. Leukämien werden einerseits in akute und chronische sowie andererseits in lymphatische und myeloische Leukämien unterschieden. Das erste Begriffspaar beschreibt dabei den klinischen Verlauf der Erkrankung, das zweite die vorherrschenden pathologischen Zelltypen (1). Bei einer gesunden Hämatopoese differenzieren sich aus den myeloischen Vorläuferzellen die Erythrozyten und Thrombozyten sowie die Granulozyten und Monozyten, aus den lymphatischen Vorläuferzellen die Lymphozyten sowie B- und T-Zellen (2). Bei der AML kommt es aufgrund sehr unterschiedlicher zytogenetischer Veränderungen zu einer Störung dieses Prozesses in der myeloischen Linie (3). Abbildung 1 stellt die gesunde Hämatopoese und Zelllinien, die von myeloischen Leukämien betroffen sind, dar.

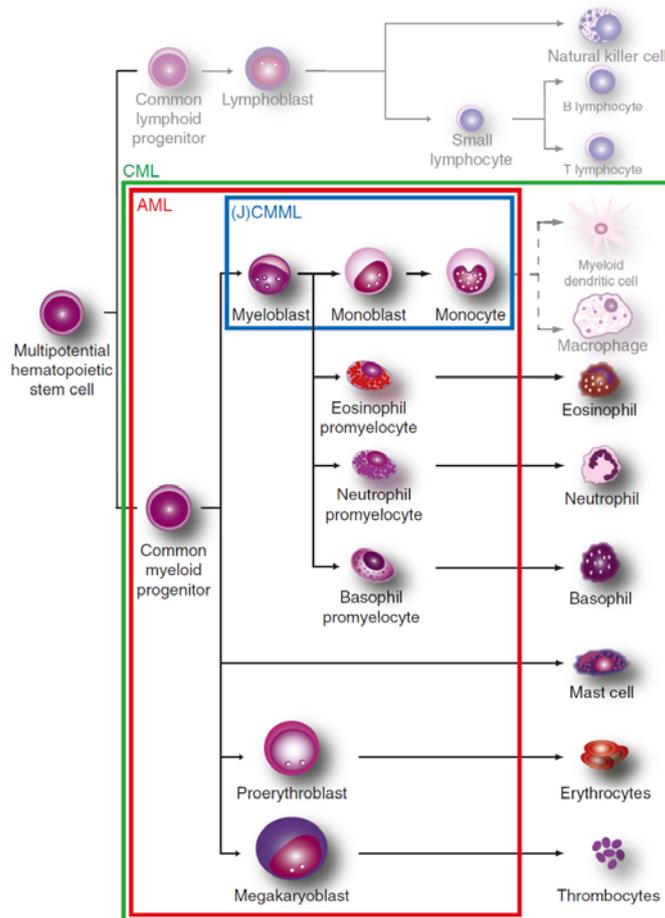


Abbildung 1: Normale Hämatopoese und Zelllinien, die von myeloischen Leukämien betroffen sind

AML: Akute Myeloische Leukämie; CML: Chronische Myeloische Leukämie; (J)CMML: (Juvenile) Chronische Myelomonozytäre Leukämie

Quelle: (4)

Die entarteten Zellen befinden sich in einem Differenzierungsarrest, sie vermehren sich unkontrolliert im unreifen Stadium und sind in ihrer Apoptose blockiert. Dies führt zu einer starken Akkumulation der unausgereiften Zellen, auch Blasten genannt, im Knochenmark (5). Dadurch verdrängen sie die normale Bildung von Erythrozyten, Thrombozyten und Leukozyten (2). Aufgrund der Blutzirkulation verteilen sich Leukämiezellen in der Regel im ganzen Körper und können dadurch Organe und periphere Gewebe infiltrieren und als solide Zellverbände wachsen (2). In Abbildung 2 ist die Ansammlung von Leukämiezellen in einem Knochenmarkausstrich dargestellt.

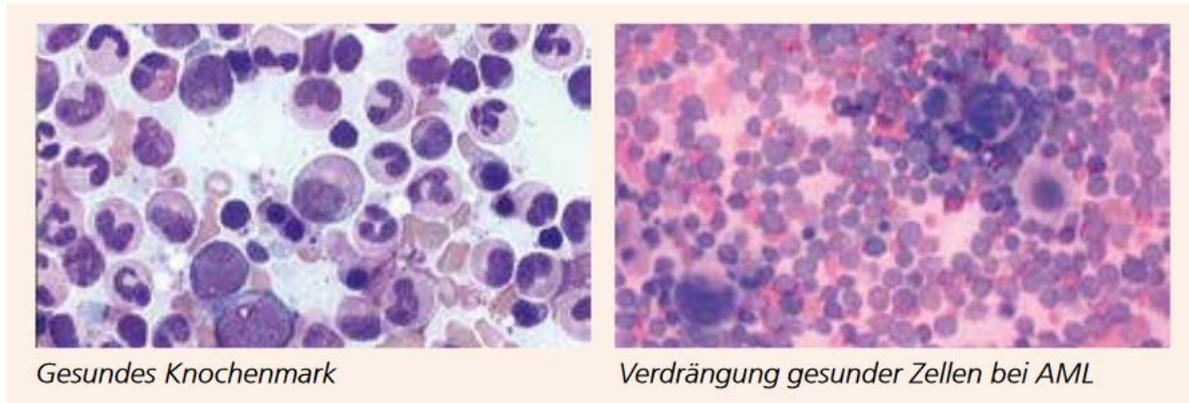


Abbildung 2: Vergleich gesundes Knochenmark und Knochenmark eines Patienten mit AML  
AML: Akute Myeloische Leukämie  
Quelle: (2)

AML ist eine heterogene Erkrankung mit einer Vielzahl potenziell ursächlicher genetischer Aberrationen. Veränderungen in der Desoxyribonukleinsäure (Desoxyribonucleic Acid, DNA) myeloischer Blasten können von Chromosomenanomalien (z. B. Translokationen, Inversionen oder numerische Veränderungen) bis hin zu Mutationen spezifischer Gene reichen. Meist betreffen sie den hochproliferativen Progenitorpool (d. h. Cluster of Differentiation (CD)34<sup>+</sup>/CD38<sup>+</sup>), seltener den Stammzellpool (d. h. CD34<sup>+</sup>/CD38<sup>-</sup>). Viele Chromosomen- und genetische Anomalien können die Prognose und Behandlungsstrategien beeinflussen. Die Erkrankung kann dabei innerhalb eines Patienten aus genetisch verschiedenen Subklonen bestehen, deren Anteil sich über den Krankheitsverlauf ändert (3).

Zu den Risikofaktoren für die Entstehung der AML gehört der Kontakt mit chemischen Substanzen wie Pestiziden, Benzolen, Mineralölprodukten, Herbiziden und Pestiziden. Hohe Dosen Radioaktivität sowie die Behandlung mit Zytostatika können zu einer Auslösung der AML führen. Auch Vorerkrankungen des Knochenmarks, wie das Myelodysplastische Syndrom (MDS) oder genetische Erkrankungen wie Trisomie 21, erhöhen das Risiko, an einer AML zu erkranken (2, 3). Grundsätzlich können alle Altersklassen betroffen sein, die Inzidenzen steigen im Alter jedoch stark an: Die höchsten Werte der altersspezifischen Neuerkrankungsraten treten in der Altersgruppe 80 – 84 Jahre auf und das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 72 Jahren. Männer sind dabei häufiger betroffen als Frauen (6, 7).

### ***Krankheitsverlauf, klinisches Bild und Symptomatik***

Die AML entwickelt sich innerhalb von Wochen bis wenigen Monaten (2). Aufgrund der hohen Proliferationsraten schreitet sie rasant fort und führt unbehandelt bei der Hälfte der Patienten innerhalb von fünf Monaten und bei allen Patienten innerhalb eines Jahres zum Tod (3). Viele Anzeichen und Symptome der AML hängen mit einer Überproduktion myeloischer Blasten und einem Mangel an gesunden Blutzellen durch die funktionsunfähige Hämatopoese zusammen (2, 3, 8). Häufig sind die Symptome zunächst unspezifisch. Dazu zählen u. a. Fatigue, Fieber, Nachtschweiß, Gewichtsverlust und Appetitlosigkeit. Die Unterproduktion an gesunden Blutzellen kann auch dazu führen, dass Patienten unter bestimmten Symptomen leiden, die mit einer niedrigen Anzahl an Blutkörperchen und Blutzellen verbunden sind; dazu gehören

Fatigue, Blässe, verminderte Leistungsfähigkeit, Kopfschmerzen und Kurzatmigkeit durch die Anämie, erhöhte Infektneigung aufgrund der Neutropenie oder erhöhte Blutungsneigung wie Kapillarblutungen bzw. häufiges oder schweres Nasenbluten wegen der Thrombozytopenie (2, 3, 9, 10). Des Weiteren können Patienten mit AML eine Leukozytose entwickeln, welche in schweren Fällen zu einer Leukostase mit Sauerstoffmangel, retinalen Einblutungen, pulmonalen Verschattungen und neurologischen Symptomen führen kann (3). Aufgrund der Infiltration von Blasten in das Gewebe kann es zu Vergrößerungen von Leber oder Milz kommen, was Bauchschmerzen oder Appetitlosigkeit zur Folge hat. Die Ausbreitung der Blasten in den Knochen kann zu Gelenk- und Knochenschmerzen führen (2).

### ***Klassifikation und Prognose***

Die Krankheit lässt sich in die primäre (*de novo*) und sekundäre AML unterscheiden. Die primäre AML umfasst die AML-Erkrankung, die unabhängig und ohne vorhergehende Knochenmarks- oder Krebserkrankungen auftritt. Als sekundäre AML wird die Erkrankung bezeichnet, wenn sie als Folge einer Chemotherapie oder Strahlentherapie oder bereits bestehenden Knochenmarkerkrankung, wie dem MDS, auftritt. Die sekundäre Form hat dabei insgesamt eine schlechtere Prognose, da hier in der Regel mehrere nachteilige genetische Veränderungen vorliegen (2).

Weiter wird die AML auf Basis ihrer zellulären Eigenschaften kategorisiert. Dafür existieren zwei Klassifikationssysteme: die French-American-British (FAB)-Klassifikation und die Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization, WHO).

In der FAB-Klassifikation wird die AML anhand zytomorphologischer und zytochemischer Merkmale in verschiedene Subtypen unterteilt. Die ursprüngliche Fassung von 1976 beinhaltet die AML-Subtypen M1 bis M6 (11), später wurden die AML-Subtypen M0 und M7 ergänzt (9) (Tabelle 3-1).

Tabelle 3-1: FAB-Klassifikation der AML

<b>FAB-Klassifikation</b>	
<b>AML-Subtyp</b>	<b>Zytomorphologisches Merkmal</b>
M0	AML ohne Differenzierung
M1	AML mit minimaler Differenzierung
M2	AML mit Differenzierung
M3	APL
M3v	APL, mikrogranuläre Form
M4	Akute Myelomonozytäre Leukämie
M4v	Akute Myelomonozytäre Leukämie mit Knochenmarkeosinophilie
M5	Akute Monozytäre Leukämie
M6	Akute Erythroide Leukämie (Erythroleukämie)
M7	Akute Megakaryozytäre Leukämie
AML: Akute Myeloische Leukämie; APL: Akute Promyelozytenleukämie; FAB: French-American-British Quelle: Modifiziert nach (9)	

Die WHO entwickelte ein neues Klassifikationsschema, welches neben morphologischen auch zyto- und molekulargenetische Merkmale beinhaltet (12). In der zuletzt 2016 überarbeiteten Version spiegelt sich das verbesserte Verständnis der molekularen Pathogenese der AML wider. So wurden mehrere balancierte Translokationen und Inversionen als eigene Entitäten ( $t(15;17)$ ,  $t(8;21)$ ,  $inv(16)$ ,  $t(9;11)$ ,  $inv(3)/t(3;3)$ ,  $t(6;9)$ ,  $t(1;22)$ ) sowie zwei molekulargenetisch definierte Entitäten (AML mit Nucleophosmin 1 (*NPM1*)-Mutation und AML mit biallelischer CCAAT/Enhancer-Binding Protein Alpha (*CEBPA*)-Mutation) und eine vorläufige molekular definierte Entität (Runt-Related Transcription Factor 1 (*RUNX1*)-Mutation) mit in die Liste aufgenommen. Darüber hinaus wurde eine weitere Subgruppe, AML mit Myelodysplasie-assoziierten zytogenetischen Veränderungen, definiert, welche unter anderem mehrere balancierte bzw. unbalancierte Aberrationen beinhaltet (13). Da die WHO-Kriterien neben den zytomorphologischen Merkmalen auch die zyto- und molekulargenetischen Charakteristika abbilden, kann sie mehr Patienten als die FAB-Klassifikation erfassen. Damit bietet sie einen deutlichen Fortschritt an Objektivität und Reproduzierbarkeit (3). Die WHO-Klassifikation ist in Tabelle 3-2 dargestellt.

Tabelle 3-2: WHO-Klassifikation der AML

<b>WHO-Klassifikation</b>	
<b>Subgruppe</b>	<b>Spezifikation</b>
AML mit wiederkehrenden genetischen Aberrationen	AML mit $t(8;21)(q22;q22)$ ; <i>RUNX1-RUNX1T1</i>
	AML mit $inv(16)(p13.1q22)$ oder $t(16;16)(p13.1;q22)$ ; <i>CBFB-MYH11</i>
	APL mit $t(15;17)(q22;q12)$ ; <i>PML-RARA</i>

<b>WHO-Klassifikation</b>	
<b>Subgruppe</b>	<b>Spezifikation</b>
	AML mit t(9;11)(p22;q23); <i>MLLT3-KMT2A</i>
	AML mit t(6;9)(p23;q34); <i>DEK-NUP214</i>
	AML mit inv(3)(q21q26.2) oder t(3;3)(q21;q26.2); <i>GATA2, MECOM</i>
	AML (megakaryoblastisch) mit t(1;22)(p13;q13); <i>RBM15-MKLI</i>
	Provisorische Entität: AML mit <i>BCR-ABL1</i>
	AML mit <i>NPM1</i> mut
	AML mit biallelischen <i>CEBPA</i> mut
	Provisorische Entität: AML mit <i>RUNX1</i> mut
AML-MRC	
Therapie-assoziierte myeloische Neoplasien	
AML, nicht anderweitig klassifiziert	AML mit minimaler Differenzierung
	AML ohne Ausreifung
	AML mit Ausreifung
	Akute Myelomonozytäre Leukämie
	Akute Monoblastische/Monozytäre Leukämie
	Akute Erythrozytenleukämie
	Akute Megakaryoblastenleukämie
	Akute Basophilenleukämie
	Akute Panmyelose mit Myelofibrose
Myelosarkom	
Myeloide Proliferationen in Zusammenhang mit dem Down-Syndrom	Myeloide Leukämie assoziiert mit dem Down-Syndrom
	Transiente abnormale Myelopoese
<p><i>ABL1</i>: Abelson Murine Leukemia Viral Oncogene Homolog 1 (Gen); AML: Akute Myeloische Leukämie; AML-MRC: Akute Myeloische Leukämie mit Myelodysplasie-assoziierten Veränderungen; APL: Akute Promyelozytenleukämie; <i>BCR</i>: Breakpoint Cluster Region (Gen); <i>CBFBI</i>: Core-Binding Factor Subunit Beta (Gen); <i>CEBPA</i>: CCAAT/Enhancer-Binding Protein Alpha (Gen); <i>DEK</i>: <i>DEK</i>-Onkogen (Gen); <i>EVII</i>: Ecotropic Viral Integration Site 1 (Gen); <i>GATA2</i>: GATA Binding Protein 2 (Gen); inv(): Inversion; <i>KMT2A</i>: Histone-Lysine N-Methyltransferase 2A (Gen); <i>MDS1</i>: Myelodysplasia Syndrome 1 (Gen); <i>MECOM</i>: <i>MDS1</i> and <i>EVII</i> Complex Locus (Gen); <i>MKLI</i>: Megakaryoblastic Leukemia 1 (Gen); <i>MLLT3</i>: Myeloid/Lymphoid or Mixed-Lineage Leukemia (Trithorax Homolog, Drosophila); Translocated to, 3 (Gen); mut: Mutation; <i>MYH11</i>: Myosin Heavy Chain 11 (Gen); <i>NPM1</i>: Nucleophosmin 1 (Gen); <i>NUP214</i>: Nucleoporin 214 (Gen); p: Genlokus im kurzen Chromosomenarm; <i>PML</i>: Promyelozytische Leukämie; q: Genlokus im langen Chromosomenarm; <i>RARA</i>: Retinoic Acid Receptor Alpha (Gen); <i>RBM15</i>: Ribonucleic Acid Binding Motif Protein 15 (Gen); <i>RUNX1</i>: Runt-Related Transcription Factor 1 (Gen); <i>RUNX1T1</i>: Runt-Related Transcription Factor 1; Translocated to, 1 (Gen); t(): Translokation; WHO: Weltgesundheitsorganisation</p> <p>Quelle: Modifiziert nach (13)</p>	

Die Prognose der AML zum Zeitpunkt der Diagnose hängt sowohl von patientenspezifischen als auch von krankheitsspezifischen Faktoren ab.

Das Alter ist einer der wichtigsten patientenspezifischen prognostischen Faktoren und Patienten ab 75 Jahren gelten im Allgemeinen als nicht für eine intensive Behandlung geeignet (14). So betragen die 5-Jahres-Überlebensraten im schwedischen AML-Register von 2012 bei Patienten unter 30 Jahren 60 %, bei Patienten zwischen 45 und 54 Jahren 43 %, zwischen 55 und 64 Jahren 23 % und sinken im höheren Alter weiter ab (15). Die schlechte Prognose bei den älteren Patienten ist dabei sowohl auf die Patientencharakteristika als auch auf die Erkrankungsbiologie zurückzuführen. Mit steigendem Alter sinkt bei einem gleichzeitig steigenden Rezidivrisiko die Chance, eine komplette Remission (Complete Remission, CR) zu erreichen (3, 16). Dies deutet auf eine möglicherweise abweichende Erkrankungsbiologie in der älteren Patientengruppe hin (17). Unterschiedliche zytogenetische Eigenschaften zwischen den älteren und jüngeren Patienten mit höherer Inzidenz multichromosomaler Abnormalitäten bei den älteren Patienten können das klinische Ansprechen auf die Therapie beeinflussen (18). Zusätzlich geht das Alter auch mit vielen patientenbezogenen Kovariablen, zu denen u. a. Komorbiditäten und Organdysfunktionen gehören, einher (14). Dieses führt zum Teil zur schlechteren Prognose in der älteren Patientengruppe. Darüber hinaus haben die älteren Patienten häufig niedrigere Funktionalitätsreserven und zeigen eine generell geringere Behandlungstoleranz gegenüber aktiven Therapien unabhängig von der Komorbidität (19). In einer Untersuchung von Patienten mit einer primären AML unter einer Behandlung mit Chemotherapie wurde eine niedrigere 4-Jahres-Überlebensrate bei den älteren Patienten im Vergleich zu den jüngeren Patienten unabhängig vom Risikoprofil beobachtet (siehe Tabelle 3-3) (20).

Tabelle 3-3: Gesamtüberleben von AML-Patienten in Abhängigkeit des Alters und Karyotyps

	Alter 16 – 59 Jahre		Alter ≥ 60 Jahre		HR [95 %-KI] p-Wert
	Anzahl an Patienten	4-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit	Anzahl an Patienten	4-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit	
<b>Günstiger Karyotyp</b>	83	60,0 %	50	17,5 %	2,30 [1,36; 3,88] 0,001
<b>Intermediärer Karyotyp</b>	345	38,3 %	528	21,1 %	1,58 [1,31; 1,89] < 0,001
<b>Ungünstiger Karyotyp</b>	92	10,1 %	186	2,1 %	1,59 [1,20; 2,12] 0,001
<b>Gesamt</b>	520	37,0 %	764	16,2 %	1,72 [1,48; 1,99] < 0,001

AML: Akute Myeloische Leukämie; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall  
Quelle: Modifiziert nach (20)

Weiter beeinflussen der generelle Gesundheitszustand (Performance-Status) – gemessen anhand des Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status (ECOG-PS) – (6, 21)

und Komorbiditäten die patientenspezifische Prognose der AML (21). Beide gehören zu den kritischsten patientenbezogenen Faktoren bei der Therapieentscheidung der AML, ob ein Patient für eine intensive Therapie geeignet ist oder nicht (3, 22, 23). In einem schwedischen Krebsregister wurde gezeigt, dass das Vorliegen bestimmter Komorbiditäten, wie einer renalen, zerebrovaskulären, Leber- und/oder psychiatrischen Erkrankung, mit einem Anstieg der Mortalität statistisch signifikant korreliert (19). Patienten mit einem schlechten ECOG-PS oder mit Komorbiditäten werden seltener mit kurativ intendierten intensiven Therapien behandelt (24). Doch auch unter einer intensiven Therapie erreichen Patienten, welche einen schlechten ECOG-PS oder Komorbiditäten aufweisen, signifikant seltener eine CR und kürzere Gesamtüberlebenszeiten (24).

Hinsichtlich krankheitsspezifischer Faktoren haben molekulargenetische bzw. zytogenetische Veränderungen den stärksten Einfluss auf die Prognose (3). Diese werden bei Erstdiagnose gemäß der European LeukemiaNet (ELN)-Klassifikation von 2017 anhand molekularzytogenetischen Veränderungen in die drei Gruppen „günstig“, „intermediär“ und „ungünstig“ eingeteilt (Tabelle 3-4) (22). Das Gesamtüberleben und die Dauer der CR der Patienten zwischen den Risikogruppen weisen dabei deutliche Unterschiede auf (20, 25). In einer Studie mit älteren AML-Patienten, welche eine Azacitidin-Therapie erhielten, wurde ebenfalls ein deutlich kürzeres medianes Gesamtüberleben für Patienten mit ungünstigem Mutationsprofil im Vergleich zu den Patienten günstigerer Risikogruppen bestätigt (26). Generell ist die prognostische Wirkung der Veränderungen stark kontextabhängig, wobei die Auswirkungen bestimmter Anomalien vom Vorhandensein oder Fehlen einer anderen abhängen können (Tabelle 3-4) (22). Dadurch, dass ältere Patienten häufiger mit ungünstigeren zytogenetischen und molekulargenetischen Eigenschaften assoziiert sind, ist diese Patientengruppe mit einer schlechten Prognose verbunden und somit schwer zu behandeln (27-29).

Tabelle 3-4: Prognosefaktoren der AML gemäß ELN 2017

ELN-Risikogruppe	Aberrationen
Günstig	t(8;21)(q22;q22); <i>RUNX1-RUNX1T1</i>
	inv(16)(p13.1q22) oder t(16;16)(p13.1;q22); <i>CBFB-MYH11</i>
	<i>NPM1</i> mut ohne <i>FLT3-ITD</i> oder mit <i>FLT3-ITD</i> <sup>niedrig, a</sup>
	Biallelisch mutiertes <i>CEBPA</i>
Intermediär	<i>NPM1</i> mut mit <i>FLT3-ITD</i> <sup>hoch, a</sup>
	<i>NPM1</i> wt ohne <i>FLT3-ITD</i> (normaler Karyotyp) oder mit <i>FLT3-ITD</i> <sup>niedrig, a</sup> (ohne ungünstige genetische Aberrationen)
	t(9;11)(p22;q23); <i>MLL3-KMT2A</i> <sup>b</sup>
	Zytogenetische Aberrationen, die nicht als günstig oder ungünstig eingestuft wurden
Ungünstig	t(6;9)(p23;q34); <i>DEK-NUP214</i>
	t(v;11)(v;q23); <i>KMT2A</i> -Genumlagerung
	t(9;22)(q34.1;q11.2); <i>BCR-ABL1</i>
	inv(3)(q21q26.2) oder t(3;3)(q21;q26.2); <i>GATA2, MECOM(EV11)</i>

ELN-Risikogruppe	Aberrationen
	-5 oder del(5q); -7; -17/abnl(17p)
	Komplexer Karyotyp <sup>c</sup> Monosomaler Karyotyp <sup>d</sup>
	<i>NPM1</i> wt mit <i>FLT3</i> -ITD <sup>hoch, a</sup>
	<i>RUNX1</i> mut <sup>e</sup>
	<i>ASXL1</i> mut <sup>e</sup>
	<i>TP53</i> mut
<p>a: <i>FLT3</i>-ITD<sup>niedrig</sup> = Mutant-Wildtyp-Allel-Quotient &lt; 0,5; <i>FLT3</i>-ITD<sup>hoch</sup> = Mutant-Wildtyp-Allel-Quotient ≥ 0,5. Bestimmung über semi-quantitative Messung des <i>FLT3</i>-ITD Allel-Quotienten mittels DNA-Fragment-Analyse als Quotient der AUC für <i>FLT3</i>-ITD dividiert durch die AUC für <i>FLT3</i>-Wildtyp.</p> <p>b: In Anwesenheit seltenerer als ungünstig eingestufte Aberrationen „sticht“ die t(9;11), d. h. sie gibt den Ausschlag für eine Einstufung in die intermediäre Risikogruppe.</p> <p>c: ≥ 3 Aberrationen; nur zutreffend, wenn nicht gleichzeitig eine der WHO-definierten AML-typischen Aberrationen vorliegt (d. h. t(8;21), inv(16) oder t(16;16), t(9;11), t(v;11)(v;q23.3), t(6;9), inv(3) oder t(3;3); AML mit <i>BCR-ABL1</i>).</p> <p>d: Eine Monosomie, assoziiert mit mindestens einer weiteren Monosomie oder einer anderen strukturellen, chromosomalen Aberration (außer CBF-AML).</p> <p>e: Nur als ungünstig einzustufen, wenn keine als günstig eingestufte Aberrationen vorliegen, d. h. in Anwesenheit günstiger Veränderungen geben diese den Ausschlag für eine Einstufung in die günstige Risikogruppe.</p> <p><i>ABL1</i>: Abelson Murine Leukemia Viral Oncogene Homolog 1 (Gen); abnl: Abnormal; AML: Akute Myeloische Leukämie; <i>ASXL1</i>: Additional Sex Combs-Like 1 (Gen); AUC: Area Under the Curve; <i>BCR</i>: Breakpoint Cluster Region (Gen); CBF: Core-Binding Factor; <i>CBFB</i>: Core-Binding Factor Subunit (Gen); <i>CEBPA</i>: CCAAT/Enhancer-Binding Protein Alpha (Gen); <i>DEK</i>: <i>DEK</i>-Onkogen (Gen); del: Deletion; DNA: Desoxyribonukleinsäure; ELN: European LeukemiaNet; <i>EVII</i>: Ecotropic Viral Integration Site 1 (Gen); <i>FLT3</i>: FMS-Like Tyrosine Kinase 3 (Gen); <i>GATA2</i>: GATA Binding Protein 2 (Gen); inv(): Inversion; ITD: Internal Tandem Duplication; <i>KMT2A</i>: Histone-Lysine N-Methyltransferase 2A (Gen); <i>MDS1</i>: Myelodysplasia Syndrome 1 (Gen); <i>MECOM</i>: <i>MDS1</i> and <i>EVII</i> Complex Locus (Gen); <i>MLLT3</i>: Myeloid/Lymphoid or Mixed-Lineage Leukemia (Trithorax Homolog, Drosophila); <i>MYH11</i>: Myosin Heavy Chain 11 (Gen); <i>NPM1</i>: Nucleophosmin 1 (Gen); <i>NUP214</i>: Nucleoporin 214 (Gen); p: Genlokus im kurzen Chromosomenarm; q: Genlokus im langen Chromosomenarm; <i>RUNX1</i>: Runt-Related Transcription Factor 1 (Gen); <i>RUNX1T1</i>: Runt-Related Transcription Factor 1; t(): Translokation; <i>TP53</i>: Tumor Protein p53 (Gen); Translocated to, 1 (Gen); Translocated to, 3 (Gen); WHO: Weltgesundheitsorganisation</p> <p>Quelle: Modifiziert nach (22)</p>	

## Diagnose

Die AML beginnt im Vergleich zu chronisch verlaufenden Leukämien meist plötzlich und entwickelt sich rasant. Da die AML eher selten auftritt und unspezifische Symptome aufweist, entstehen häufig Verzögerungen bei der Diagnosestellung. Eine umfangreiche Diagnostik inklusive genetischer Analyse bildet die Grundlage der modernen Subgruppen-spezifischen Therapie und der Therapiebeginn ist in der Regel erst nach Erhalt der entsprechenden Daten anzuraten. Zur Diagnose wird neben der Anamnese und der klinischen Untersuchung ein peripheres und ein Differenzialblutbild angefertigt sowie eine Knochenmarksbiopsie durchgeführt. Die Proben aus dem peripheren Blut und dem Knochenmark werden auf ihren Immunphänotyp, ihre Zytogenetik und molekulargenetisch auf das Vorhandensein bestimmter Mutationen getestet (2, 3). Als krankheitsdefinierend gilt ein Blastenanteil von ≥ 20 % im

peripheren Blut oder Knochenmark oder der Nachweis AML-definierender genetischer Aberrationen (3, 12, 13, 22, 23) (t(8;21)(q22;q22.1) *RUNX1*-Runt-Related Transcription Factor 1; Translocated to, 1 (*RUNX1T1*); inv(16)/t(16;16)(p13.1;q22) Core-Binding Factor Subunit (*CBFB*)-Myosin Heavy Chain 11 (*MYH11*) oder t(15;17)(q22;q12) Promyelozytische Leukämie (*PML*)-Retinoic Acid Receptor Alpha (*RARA*) (3, 13)). In ergänzenden Untersuchungen wird der Allgemeinzustand, beispielsweise anhand des ECOG-PS, sowie eine Evaluierung der Komorbiditäten durchgeführt (3, 22, 23). Darüber hinaus unterstützen Gerinnungs- und Urinanalysen, ggf. ein Schwangerschaftstest, eine Hepatitis- und humane Immundefizienz-Virus (HIV)-Serologie, eine Haupthistokompatibilitätskomplex-Typisierung und die Bestimmung des Zytomegalie-Virus-Status bei Patienten, die für eine allogene Stammzelltransplantation infrage kommen, die Diagnosestellung. Außerdem werden ein Röntgen-Thorax, ein Echokardiogramm und ein Herz-Echo durchgeführt sowie die Lungenfunktion überprüft (3, 22). Anhand der Ergebnisse dieser Untersuchungen sind in der Regel eine gesicherte Diagnosestellung, eine Klassifikation der AML sowie eine Prognose möglich.

### Therapie der Erkrankung

Der grundsätzliche Ansatz zur Behandlung der AML hat sich in den letzten Jahren nicht substantiell verändert (22). Der Algorithmus zur Einleitung einer Therapie der AML richtet sich in erster Linie danach, ob der Patient als geeignet oder ungeeignet für eine intensive Chemotherapie eingeschätzt wird. Die Beurteilung über die Eignung für eine intensive Chemotherapie ist komplex und basiert auf verschiedenen Faktoren. Sowohl die umfassenden klinischen Parameter wie das Alter, die Komorbiditäten bzw. der ECOG-PS als auch die patientenrelevanten Aspekte wie der Patientenwunsch und das Sozialumfeld des jeweiligen Patienten werden dabei berücksichtigt. Die Therapieintention bei intensiv behandelbaren Patienten ist dabei kurativ, bei Patienten ohne intensive Therapiemöglichkeit hingegen besteht das primäre Therapieziel aufgrund des schnell progredienten Krankheitsverlaufs und der bisherigen kurzen Überlebensdauer der AML-Patienten in erster Linie darin, das Leben des Patienten durch eine möglichst langanhaltende Erkrankungskontrolle bei Aufrechterhaltung der Lebensqualität zu verlängern.

Eine weitere wichtige Rolle bei der Therapieentscheidung spielt die Klassifikation der AML anhand der zytomorphologischen sowie zyto- und molekulargenetischen Charakteristika der Erkrankung gemäß der WHO (siehe Tabelle 3-2) (3). Die Therapie sollte dabei nach Möglichkeit in einem hämatologisch-onkologischen Zentrum und im Rahmen einer Therapiestudie durchgeführt werden (2, 3, 22).

Der Therapieerfolg wird auf Basis von krankheitsspezifischen Ansprechkriterien bestimmt, die eine Abstufung des Ansprechens auf die Therapie ermöglichen. Des Weiteren kann so auch festgestellt werden, ob eine primär refraktäre AML-Erkrankung oder ein Rezidiv vorliegt. Die Beurteilung erfolgt in Anlehnung an die durch die ELN-Expertengruppe erarbeiteten und im Jahr 2017 überarbeiteten Ansprechkriterien, welche in Tabelle 3-5 abgebildet sind (22). Bei der Aktualisierung der Empfehlungen wurden die Kriterien entsprechend adaptiert, um die Beurteilung des Ansprechens in klinischen Studien zu erleichtern (30). Des Weiteren wurde die

Bedeutung der minimalen (oder messbaren) Resterkrankung (Minimal Residual Disease, MRD) berücksichtigt, die die Beurteilung eines tieferen Ansprechens erlaubt und die es z. B. ermöglicht, Patienten zu identifizieren, bei denen die Gefahr eines frühzeitigen Rezidivs besteht (30).

Tabelle 3-5: Ansprechkriterien der AML gemäß ELN-Expertengruppe

<b>Ansprechkriterien der AML gemäß ELN-Expertengruppe</b>	
<b>Ansprechen</b>	
CR ohne minimale Resterkrankung	CR mit Abwesenheit/Negativität der krankheitsspezifischen Marker RT-qPCR oder MFC
CR	< 5 % Blasten im Knochenmark
	Keine zirkulierenden Blasten oder Blasten mit Auerstäbchen
	Kein extramedullärer Befall
	Absolute Neutrophilenzahl $\geq 1 \times 10^9/l$
	Thrombozyten $\geq 100 \times 10^9/l$
CRi	Wie komplette Remission, aber ohne Regeneration der Neutrophilen ( $< 1 \times 10^9/l$ ) oder der Thrombozyten ( $< 100 \times 10^9/l$ )
Morphologisch-leukämiefreier Status (MLFS)	< 5 % Blasten im Knochenmark
	Keine Blasten mit Auerstäbchen
	Kein extramedullärer Befall
	Hämatologische Regeneration nicht erforderlich
Partielle Remission (PR)	Hämatologische Kriterien wie komplette Remission
	5 – 25 % Blasten im Knochenmark
	Reduktion der Blasten im Knochenmark um mindestens 50 % im Vergleich zum Ausgangswert
<b>Therapieversagen</b>	
Primär refraktäre Erkrankung	Kein Erreichen einer CR oder CRi nach zwei Zyklen einer intensiven Induktionstherapie
	Ausgenommen sind Patienten mit Tod in Aplasie oder Tod durch nicht ermittelbare Ursachen
Tod in Aplasie	Tod $\geq 7$ Tage nach Ende der Initialbehandlung bei nachgewiesener Zytopenie
	Aplastisches oder hypoplastisches Knochenmark
	Kein Nachweis einer persistierenden Leukämie
Tod aufgrund nicht ermittelbarer Ursachen	Tod während der Therapie oder Tod $< 7$ Tage nach deren Ende oder Tod $\geq 7$ Tage nach Ende der Initialbehandlung ohne Nachweis von Blasten im Blut
	Knochenmarkuntersuchung nicht verfügbar
<b>Ansprechkriterien ausschließlich für klinische Studien</b>	
Stabile Erkrankung <sup>a</sup>	Kein Erreichen einer CR ohne minimale Resterkrankung, CR, CRi, eines MLFS oder einer PR

<b>Ansprechkriterien der AML gemäß ELN-Expertengruppe</b>	
	Kriterien für progressive Erkrankung nicht erfüllt
Progressive Erkrankung	<p>Hinweise auf erhöhten prozentualen Anteil von Blasten im Knochenmark und/oder erhöhte absolute Blastenzahl im Blut:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• &gt; 50 % Erhöhung der Blasten im Knochenmark gegenüber Ausgangswert (Minimum von 15 %-Punkten notwendig bei Ausgangswert &lt; 30 %; oder persistierender Blastenteil von &gt; 70 % über mind. 3 Monate; ohne mindestens eine 100%ige Verbesserung der absoluten Neutrophilenzahl zum absoluten Level (<math>&gt; 0,5 \times 10^9/l</math> und/oder Thrombozyten <math>&gt; 50 \times 10^9/l</math> ohne Transfusion)) oder</li> <li>• &gt; 50 % Erhöhung peripherer Blasten (Leukozytenzahl <math>\times</math> % Blasten) zu <math>&gt; 25 \times 10^9/l</math> (ohne Vorliegen eines Differenzierungssyndroms) oder</li> <li>• neue extramedulläre Erkrankung</li> </ul>
<b>Rezidiv</b>	
Hämatologisches Rezidiv (nach CR ohne minimale Resterkrankung, CR oder CRi)	Anstieg der Blasten im Knochenmark auf $\geq 5$ % oder Wiederauftreten von Blasten im peripheren Blut oder Ausbildung einer extramedullären Erkrankung
Molekulares Rezidiv (nach CR ohne minimale Resterkrankung)	Wiederauftreten der minimalen Resterkrankung anhand der Anwesenheit der krankheitsspezifischen Marker RT-qPCR oder MFC
<p>a: Neue provisorische Kategorie, um verschiedene Definitionen in klinischen Studien zu harmonisieren.            AML: Akute Myeloische Leukämie; CR: Komplette Remission; CRi: Komplette Remission mit inkompletter Regeneration des Blutbildes; ELN: European LeukemiaNet; MFC: Multiparametrische Durchflusszytometrie; MLFS: Morphologisch-leukämiefreier Status; PR: Partielle Remission; RT-qPCR: Reverse Transkriptase-quantitative Polymerasekettenreaktion            Quelle: Modifiziert nach (22)</p>	

### **Intensiv behandelbare Patienten**

Um eine therapeutische Entscheidung zu treffen, ob ein Patient für eine intensive Behandlung infrage kommt oder nicht, werden verschiedene patienten- und krankheitsbezogene Faktoren berücksichtigt. Die Therapieentscheidung orientiert sich primär an der lokalen Leitlinie. Gemäß der DGHO-Leitlinie werden Patienten, welche unter 75 Jahre alt sind sowie keine oder wenige Komorbiditäten aufweisen (3), der Gruppe der Patienten zugeordnet, die für eine intensive Behandlung infrage kommen. Auch die ESMO-Leitlinie empfiehlt die Parameter Komorbiditäten, die Altersgrenze von 75 Jahren und den ECOG-PS als Schwellenwerte zur Eignung für eine intensive Therapie heranzuziehen (23). Die NCCN-Leitlinie sieht den Einbezug der Faktoren Alter, ECOG-PS, funktioneller Status und Komorbiditäten in die Entscheidung zur intensiven Behandlungsfähigkeit vor (12).

Die Standardinduktionstherapie (7 + 3) umfasst dabei die Gabe von Cytarabin über sieben Tage und die dreitägige Gabe eines Anthrazyklins oder Anthracendions wie Daunorubicin, Idarubicin oder Mitoxantron über drei Tage. Bei bestimmten Subgruppen wird ein alternatives Induktionsschema gemäß Tabelle 3-6 empfohlen (3, 22).

Nach dem ersten Induktionszyklus sollte das Ansprechen evaluiert werden. Patienten mit einem Blastenanteil  $\geq 5\%$  sollten einen zweiten Induktionszyklus mit gleicher Medikation und Dosierung erhalten (23). Bei einer CR sollte zur Postremissionstherapie übergegangen werden. Patienten, die nach einem oder zwei Induktionstherapiezyklen kein Ansprechen zeigen, gelten als primär refraktär und werden mit einer Salvage-Chemotherapie weiterbehandelt (3, 23).

### ***Postremissionstherapie***

Bei Erreichen einer CR ist eine anschließende Konsolidierungstherapie notwendig, da ohne weitere Behandlung schnell Rezidive zu erwarten sind. Grundsätzlich wird hochdosiertes Cytarabin oder eine allogene Blutstammzelltransplantation eingesetzt, wobei sich die Therapiewahl am Risikoprofil des Patienten, der entsprechenden Subgruppe sowie dem allgemeinen Performance-Status des Patienten orientiert. Eine myeloablative Hochdosischemotherapie mit anschließender autologer Transplantation wird vereinzelt als alternative Konsolidierungstherapie eingesetzt (3, 22). Gegenüber der allogenen Transplantation ist bei dieser Therapieform das Rezidivrisiko jedoch deutlich erhöht und eine Verbesserung des Gesamtüberlebens gegenüber hochdosiertem Cytarabin konnte bislang nicht belegt werden. Bei älteren Patienten kommt aufgrund seiner hohen Toxizität Cytarabin in intermediär dosierter Form zum Einsatz. Ähnlich wie bei der Induktionstherapie wird für bestimmte Subgruppen der AML ein alternatives Therapieschema empfohlen, das in Tabelle 3-6 dargestellt ist (3).

Tabelle 3-6: Subgruppen-spezifische Induktions- und Postremissionstherapieempfehlungen der DGHO-Leitlinie bei Patienten mit AML, die für eine intensive Chemotherapie geeignet sind

Subgruppe	Induktionstherapie	Postremissionstherapie
Patienten mit CD33-positiver Core-Binding-Factor-AML (CBF-AML) und Patienten mit CD33-positiver <i>NPM1</i> mut bei <i>FLT3</i> wt	7 + 3-Therapieschema (7 Tage Cytarabin, 3 Tage Daunorubicin + Gemtuzumab Ozogamicin	Hochdosiertes/intermediär dosiertes Cytarabin ± Gemtuzumab Ozogamicin
Patienten mit <i>FLT3</i> mut	7 + 3-Therapieschema + Midostaurin	Hochdosiertes/intermediär dosiertes Cytarabin + Midostaurin <sup>a</sup> oder allogene Stammzelltransplantation + Sorafenib-Erhaltungstherapie <sup>b</sup>
Patienten mit AML-MRC und Patienten mit Therapie-assoziiertes AML (tAML) bei <i>FLT3</i> wt	Liposomal verkapseltes Cytarabin und Daunorubicin im Konzentrationsverhältnis 5:1	Allogene Stammzelltransplantation oder Liposomal verkapseltes Cytarabin und Daunorubicin im Konzentrationsverhältnis 5:1 <sup>c</sup>
Patienten mit CD33-positiver Intermediär-Risiko-AML bei <i>FLT3</i> wt	7 + 3-Therapieschema ± Gemtuzumab Ozogamicin	Allogene Stammzelltransplantation <sup>d</sup> oder hochdosiertes Cytarabin <sup>e</sup>

a: Bei Patienten *FLT3*-ITD<sup>low</sup> + *NPM1* mut ohne relevantes MRD-Niveau oder *FLT3*-TKD + *NPM1* mut ohne relevantes MRD-Niveau (relevant bezieht sich auf die lokalen laborbezogenen Grenzwerte und ihre Interpretation).

b: Bei Patienten *FLT3*-ITD<sup>low</sup> + *NPM1* mut mit relevantem MRD-Niveau oder *FLT3*-ITD<sup>high</sup> + *NPM1* mut oder *FLT3*-ITD + *NPM1* wt.

c: Bei fehlender Transplantationsoption.

d: Die allogene Stammzelltransplantation wird aufgrund des relevanten Rückfallrisikos für Patienten mit intermediärer oder ungünstiger Prognose empfohlen.

e: Für Patienten mit intermediärer oder ungünstiger Prognose bei fehlender Transplantationsoption.

AML: Akute Myeloische Leukämie; AML-MRC: Akute Myeloische Leukämie mit Myelodysplasie-assoziierten Veränderungen; CBF: Core-Binding Factor; CD: Cluster of Differentiation; DGHO: Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie; *FLT3*: FMS-Like Tyrosine Kinase 3 (Gen); ITD: Internal Tandem Duplication; MRD: Minimale Resterkrankung; mut: Mutation; *NPM1*: Nucleophosmin 1 (Gen); tAML: Therapie-assoziiertes Akute Myeloische Leukämie; TKD: Tyrosine Kinase Domain; wt: Wildtyp

Quelle: Modifiziert nach (3)

### Ältere Patienten, die für eine intensive Chemotherapie geeignet sind

Die DGHO-Leitlinie ordnet dieser Patientengruppe AML-Patienten zu, welche über 65 Jahre alt sind und keine oder wenige Komorbiditäten aufweisen. Hier müssen die Chancen und Risiken gründlich patientenindividuell abgewogen werden, da sowohl Remissionsraten als auch Langzeitremissionen mit zunehmendem Alter abnehmen, wobei das Risiko Therapie-assoziiertes Komplikationen ansteigt. Eine palliative Therapie sollte bei hohem Alter (> 75 Jahre), Komorbiditäten, einem schlechten ECOG-PS, einer ungünstigen sozialen

Situation oder auf Wunsch des Patienten in Erwägung gezogen werden (siehe nachfolgender Textabschnitt). Für die übrigen Patienten sollte eine intensive kurativ intendierte Therapie evaluiert werden. Für ältere Patienten, die für eine intensive Chemotherapie geeignet sind, wird im Gegensatz zur Therapie jüngerer Patienten keine Doppelinduktion sowie eine reduzierte Cytarabin-Dosis in der Konsolidierungstherapie empfohlen (3).

### ***Ältere Patienten, die nicht für eine intensive Chemotherapie geeignet sind***

Das primäre Therapieziel für diese Patientengruppe liegt aufgrund des schnell progredienten Krankheitsverlaufs und der bisherigen kurzen Überlebensdauer der AML-Patienten in erster Linie in einer Lebensverlängerung durch eine möglichst langanhaltende Erkrankungskontrolle bei Aufrechterhaltung der Lebensqualität. Die Entscheidung darüber, ob ein Patient nicht für eine intensive kurativ intendierte Therapie geeignet ist, erfolgt unter Berücksichtigung sowohl patienten- als auch krankheitsbezogener Faktoren und orientiert sich stark an der lokalen Leitlinie. Grundsätzlich ist eine Nutzen-Risiko-Erwägung klinisch notwendig, um zu beurteilen, ob die zu erwartenden Komplikationen und Toxizität einer intensiven Therapie einen möglichen Nutzen übersteigen. Gemäß der DGHO-Leitlinie fallen Patienten mit mindestens einer der folgenden Konstellationen in diese Kategorie:

- Alter über 75 Jahre oder
- signifikante Komorbiditäten oder
- ECOG-PS  $\geq$  3 oder
- geringe Heilungschancen aufgrund ungünstiger Zytogenetik oder
- keine intensive Chemotherapie gewünscht oder
- ungünstige soziale Situation (3).

Die aktuellen aktiven Behandlungsoptionen für Patienten ohne intensive Therapiemöglichkeit sind sehr limitiert. Seit Jahren stehen dieser Patientengruppe nur die Behandlungen mit HMA (Azacitidin bzw. Decitabin) oder LDAC als Monotherapie zur Verfügung. Seit Juni 2020 ist die Kombinationstherapie mit Glasdegib + LDAC für erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter AML, die nicht für eine Standard-Induktionstherapie infrage kommen, von der Europäischen Kommission zugelassen. Die Zulassung basiert primär auf einer multizentrischen, offenen Phase-Ib/II-Studie und berücksichtigt die Ergebnisse einer Teilpopulation, die Patienten mit unbehandelter AML umfasst. Als bevorzugte ambulante Therapie werden den Patienten HMA (Azacitidin bzw. Decitabin) als Monotherapie sowie die Kombinationstherapie Glasdegib + LDAC empfohlen, da sie gegenüber LDAC höhere Ansprechraten und eine Überlebensverlängerung erzielen (3, 12, 22, 23). Aufgrund der ersten Studienergebnisse wurde die Kombinationstherapie mit Venetoclax bereits vor Zulassung als potenzieller experimenteller Ansatz in der ESMO- und der DGHO-Leitlinie gelistet (23, 31). In ihrer im Januar 2021 aktualisierten Leitlinie geht die DGHO im Falle der erwarteten Zulassung durch die Europäische Kommission mit der Etablierung von Venetoclax als neuem Behandlungsstandard in der Erstlinientherapie für nicht intensiv behandelbare Patienten aus und gibt der Therapie mit Venetoclax + Azacitidin die erste Priorität unter den

Therapieoptionen für diese Patienten (3). Die U.S. Food and Drug Administration (FDA) hat der Venetoclax-Kombinationstherapie als Primärtherapie für AML-Patienten, welche nicht für eine intensive Chemotherapie geeignet sind, bereits im November 2018 eine beschleunigte Zulassung erteilt. Im Jahr 2020 erteilte die FDA schließlich für die Venetoclax-Kombinationstherapie nach der Erfüllung von Auflagen eine reguläre Zulassung. In der NCCN-Leitlinie konnte sich die Kombinationstherapie für nicht intensiv behandelbare Patienten unabhängig von ihrem Mutationsstatus bereits als Behandlungsstandard etablieren und gilt für die Patienten als die bevorzugte Therapieoption (12).

Für Patienten, die bei Erstdiagnose aufgrund einer durch die Leukämie bedingten körperlichen Beeinträchtigung nicht für eine intensive Induktionstherapie geeignet sind, kann laut der aktualisierten DGHO-Leitlinie eine kurativ intendierte allogene Stammzelltransplantation ermöglicht werden, nachdem sie mit HMA, LDAC und Venetoclax erfolgreich behandelt worden sind und in Remission einen entsprechenden körperlichen Zustand erreicht haben (3).

### **Rezidivtherapie**

Für Patienten mit einem Rezidiv, die für eine intensive Chemotherapie geeignet sind, ist die allogene Stammzelltransplantation weiterhin das einzige Verfahren mit der Aussicht auf eine kurative Langzeitremission. Zur Überlegenheit einer definierten Therapiestrategie gibt es keine entsprechenden Studien, im Versorgungsalltag hat sich jedoch als remissionsinduzierende Reduktionstherapie die Gabe von intermediär oder hoch dosiertem Cytarabin mit anschließender allogener Stammzelltransplantation durchgesetzt (3, 23) und seit Kurzem steht für Patienten mit einer rezidierten oder refraktären AML mit einer FMS-Like Tyrosine Kinase 3 (*FLT3*)-Mutation Gilteritinib zur Verfügung (23). Für Patienten, die nicht für eine intensive Salvage-Therapie geeignet sind, gibt es nur eine begrenzte Möglichkeit an Behandlungsoptionen. Es wird der Einsatz von HMA (3, 22, 23) und LDAC empfohlen (22, 23), Patienten mit einer *FLT3*-Mutation können zudem auf Gilteritinib zurückgreifen. Bei Patienten im Rezidiv nach HMA-Versagen weist die DGHO-Leitlinie zusätzlich zu den Therapieoptionen wie LDAC, Melphalan oder Gemtuzumab Ozogamicin auf die Kombinationstherapie von Venetoclax mit HMA oder LDAC als potenziellen experimentellen Ansatz hin (3).

### **Charakterisierung der Zielpopulation**

Die Zulassungserweiterung von Venetoclax definiert die Zielpopulation, basierend auf der zulassungsrelevanten Studie Viale-A, als Therapie mit Venetoclax in Kombination mit HMA für erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter AML, die nicht für eine intensive Chemotherapie geeignet sind. Die Beurteilung über die Eignung für eine intensive Chemotherapie ist komplex. Verschiedene patienten- und krankheitsbezogene Faktoren spielen bei der Therapieentscheidung in der klinischen Praxis eine wichtige Rolle. Aufgrund dessen gibt es in der klinischen Praxis keine einheitliche Definition der Patientenpopulation, die von einer intensiven Chemotherapie profitieren könnte bzw. die nicht für eine intensive Chemotherapie geeignet ist (14, 32). Grundsätzlich gilt bei der Therapieentscheidung das Prinzip, dass die zu erwartenden Komplikationen und Toxizität einer intensiven Therapie auf keinen Fall einen möglichen Nutzen übersteigen sollen. Dabei werden die umfassenden

klinischen Parameter wie das Alter, die Komorbiditäten bzw. der Performance-Status (ECOG-PS) als auch der Ausprägungsgrad der Symptomatik, sowie auch die patientenrelevanten Aspekte, wie der Patientenwunsch und das Sozialumfeld des jeweiligen Patienten, berücksichtigt (3).

Gemäß der DGHO-Leitlinie in Deutschland stellt das Alter  $\geq 75$  Jahre einen geeigneten Grenzwert für die Trennung zwischen Patienten, die für eine intensive Chemotherapie geeignet bzw. nicht geeignet sind, dar und wird auch bei der Beurteilung der Nichteignung für eine intensive Chemotherapie als relevantes Kriterium in der Versorgung berücksichtigt. Das Alter ist einer der wichtigsten patientenspezifischen prognostischen Faktoren und Patienten ab 75 Jahren gelten im Allgemeinen als nicht für eine intensive Behandlung geeignet (14). Durch abweichende Erkrankungsbiologie, niedrigere Funktionalitätsreserven sowie eine generell geringere Behandlungstoleranz gegenüber aktiven Therapien unabhängig von der Komorbidität ist diese ältere Patientengruppe mit einer schlechten Prognose assoziiert und in der Regel nicht für eine intensive Chemotherapie geeignet.

Patienten mit signifikanten Komorbiditäten sind eine weitere Patientengruppe, die grundsätzlich nicht von einer intensiven Chemotherapie profitiert. Gemäß der DGHO-Leitlinie umfassen die Komorbiditäten das diabetische Spätsyndrom, Lebererkrankungen, Nierenerkrankungen sowie die Herzinsuffizienz (3).

Zusätzlich zum Alter und Komorbiditäten ist der Performance-Status eines Patienten ebenfalls ein relevantes Kriterium bei der Nutzen-Risiko-Erwägung für oder gegen eine intensive Chemotherapie. Patienten mit einem reduzierten Performance-Status sollen laut der DGHO-Leitlinie keine intensive Chemotherapie erhalten (3). Des Weiteren gehört die funktionsunfähige Hämatopoese und die damit verbundenen Symptome (Thrombozytopenie, Anämie, Neutropenie und febrile Neutropenie) zum natürlichen Krankheitsverlauf der AML und kommen bei Patienten mit AML häufig vor (33, 34).

Zusammenfassend stellen vor allem Alter, Komorbiditäten und der Performance-Status die maßgeblichen Kriterien bei der Beurteilung der Nichteignung für eine intensive Chemotherapie dar. Weitere Ausführungen zu einzelnen Kriterien sind dem vorherigen Abschnitt Therapie der Erkrankung zu entnehmen. Patienten mit neu diagnostizierter AML, die nicht für eine intensive Chemotherapie geeignet sind, stellen somit die Zielpopulation im vorliegenden Anwendungsgebiet dar.

### **3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung**

*Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine*

*allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.*

### **Klinische Herausforderungen in der Behandlung der AML-Patienten, die nicht für eine intensive Chemotherapie geeignet sind**

Die AML ist eine hochaggressive hämatologische Erkrankung, die sich innerhalb von Wochen bis wenigen Monaten entwickelt (2). Aufgrund der hohen Proliferationsraten schreitet sie rasant fort und führt unbehandelt bei der Hälfte der Patienten innerhalb von fünf Monaten und bei allen Patienten innerhalb eines Jahres zum Tod (3). Die schnelle Progression der AML kann bei Patienten lebensbedrohliche Komplikationen hervorrufen, die zu einer raschen Verschlechterung des Allgemeinzustandes führen können (14).

Für die nicht vorbehandelten AML-Patienten, die für eine intensive Behandlung geeignet sind, besteht die Standardtherapie aus einer sehr intensiven Induktionstherapie mit dem Ziel der CR, gefolgt von einer risikoadaptierten Postremissionstherapie entweder mit einer allogenen Stammzelltransplantation oder mit einer Chemotherapie zur Erhaltung der CR. Dieser Therapieansatz ist potenziell kurativ (3, 6). Die AML ist allerdings, wie die meisten Krebserkrankungen, eine Erkrankung des höheren Lebensalters mit einem Altersmedian von 72 Jahren und eine Erkrankung mit heterogenen genetischen Risiken (3, 6) und die Therapie gestaltet sich entsprechend anspruchsvoll und schwierig (17). Die Therapieentscheidung für eine intensive Chemotherapie erfolgt unter Berücksichtigung verschiedener Faktoren. Daher gibt es keine einheitliche Definition der Patientenpopulation, die von einer intensiven Chemotherapie profitieren könnte bzw. die nicht für eine intensive Chemotherapie geeignet ist (14, 32). Grundsätzlich basiert die Therapiewahl auf der Nutzen-Risiko-Abwägung, ob die zu erwartenden Komplikationen und Toxizität einer intensiven Therapie einen möglichen Nutzen übersteigen.

Wenn eine intensive kurativ intendierte Therapie nicht in Betracht gezogen wird, liegt das Therapieziel für diese Patientengruppe aufgrund des schnell progredienten Krankheitsverlaufs und der bisherigen kurzen Überlebensdauer der AML-Patienten primär in einer Lebensverlängerung durch eine möglichst langanhaltende Erkrankungskontrolle bei Aufrechterhaltung der Lebensqualität (3). Die Wahl der Behandlung stellt bei diesen Patienten oft einen Balanceakt zwischen einer aktiven Behandlung der Krankheit und der Aufrechterhaltung der Lebensqualität dar (35), wobei zusätzliche Nebenwirkungen von den Patienten toleriert werden, wenn das Leben dadurch verlängert wird (36).

Dadurch, dass die intensive Chemotherapie keine geeignete Behandlungsoption für die genannte Patientengruppe darstellt, gibt es nur sehr begrenzte Therapieoptionen für diese Patienten – mit unzufriedenstellenden klinischen Ergebnissen. Verschiedene Faktoren tragen zu den therapeutischen Herausforderungen bei. Dazu gehören sowohl klinische Parameter wie das Alter, die Komorbiditäten, der allgemeine Performance-Status (gemessen anhand des ECOG-PS) sowie die ungünstige Zyto- und Molekulargenetik, als auch patientenrelevante Aspekte wie der Patientenwunsch und das Sozialumfeld des jeweiligen Patienten (3, 37).

Aufgrund des besonders hohen Stellenwertes von Alter, Komorbiditäten und des Performance-Status wird nachfolgend auf diese Parameter näher eingegangen.

Wie bereits in Abschnitt 3.2.1 aufgeführt, stellt das Alter bei der AML einen unabhängigen prognostischen Faktor dar (14). Im Vergleich zu jüngeren Patienten weisen an AML erkrankte ältere Patienten sehr niedrige 5-Jahres-Überlebensraten auf: Die 5-Jahres-Überlebensraten bei Patienten unter 30 Jahren betragen 60 %, bei Patienten zwischen 45 und 54 Jahren 43 % und zwischen 55 und 64 Jahren 23 %, während die 5-Jahres-Überlebensrate bei den über 75-Jährigen bei weniger als 5 % liegt (7, 15, 17). Eine Registeranalyse von 1991 bis 1996 zeigt, dass das Sterberisiko der Patienten mit zunehmendem Alter signifikant ( $p < 0,001$ ) steigt: im Vergleich zu den 65- bis 74-Jährigen um 50 % bei den 75- bis 84-Jährigen und um 150 % bei den  $\geq 85$ -Jährigen (38).

Die verfügbaren geeigneten Therapieoptionen sind für die älteren Patienten aufgrund der Alters-assoziierten Komplikationen sehr limitiert. Eine umfangreiche retrospektive Analyse der AML-Patienten der letzten 30 Jahre zeigt, dass sich die Überlebensrate der Patienten über 75 Jahre im Gegensatz zu den jüngeren Patienten trotz der Weiterentwicklung der klinischen Versorgung kaum verbessert hat (39, 40). Patienten ab 75 Jahren gelten im Allgemeinen als nicht für eine intensive Behandlung geeignet (14). Das deutsche Akute Myeloische Leukämie Study Group Biology and Outcome Study (AMLSG-BiO)-Register bestätigt, dass ein fortgeschrittenes Alter  $> 70$  Jahre der stärkste Prädiktor der untersuchten Parameter für die Therapiewahl einer nicht intensiven Behandlung im Vergleich zu einer intensiven Behandlung ist (41). Selbst wenn sie mit einer intensiven Therapie behandelt werden, sind die Überlebenschancen nach wie vor gering. Eine Reihe von historischen Studien zeigt, dass ältere Patienten durch eine verminderte Ansprechrate und ein verringertes Gesamtüberleben nur sehr begrenzt von einer intensiven Chemotherapie profitieren (siehe Tabelle 3-7). Höhere Raten im Hinblick auf behandlungsbedingte Mortalität und Rezidiv gehen häufig mit zunehmendem Alter einher (16).

Tabelle 3-7: Ansprechrate und Gesamtüberleben bei älteren AML-Patienten, die mit intensiver Chemotherapie (Anthrazyklin plus Cytarabin) behandelt wurden

Studie	Gruppe oder Institution	Anzahl an Patienten	Alter der Patienten (in Jahren)	Median der Überlebenszeit (in Monaten)	2-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit (%)	CR-Rate (%)	Induktionssterblichkeitsrate (%)
Rowe et al.	ECOG	234	≥ 56	7 – 8	≈ 20 %	41	19 %
Goldstone et al.	NCRI	1.314	≥ 56	≈ 12	≈ 25 %	62	16 %
Anderson et al.	SWOG	161	≥ 56	9	19 %	43	15 %
Van der Holt et al.	HOVON	211	≥ 60	≈ 10	≈ 25 %	48	15 %
Estey et al.	M.D. Anderson Cancer Center	31	≥ 65	≈ 12	≈ 20 %	48	Nicht angegeben

AML: Akute Myeloische Leukämie; CR: Komplette Remission; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HOVON: Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland; NCRI: National Cancer Research Institute (zuvor Medical Research Council); SWOG: Southwest Oncology Group  
Quelle: Modifiziert nach (42)

Weitere Registerdaten sowie Erfahrungsberichte bestätigen diese unzufriedenstellenden klinischen Ergebnisse einer intensiven Therapie bei älteren Patienten:

- Trotz verschiedener Optimierungsvariationen der intensiven Chemotherapieregime und Weiterentwicklung der supportiven Maßnahmen in den letzten 20 Jahren bleibt das Gesamtüberleben bei den älteren Patienten ≥ 70 Jahre weiterhin sehr kurz und beträgt nur ca. 5 Monate (43).
- Selbst die Patienten mit einem ECOG-PS von 0 – 2 weisen eine deutliche altersabhängige Verringerung des Gesamtüberlebens mit zunehmendem Alter auf, wenn sie mit einer intensiven Chemotherapie behandelt werden. Ein deutlich kürzeres medianes Überleben von weit unter einem Jahr wurde bei Patienten ≥ 75 Jahre mit einem ECOG-PS von 0 – 2 im schwedischen Register beobachtet (siehe Abbildung 3) (6).

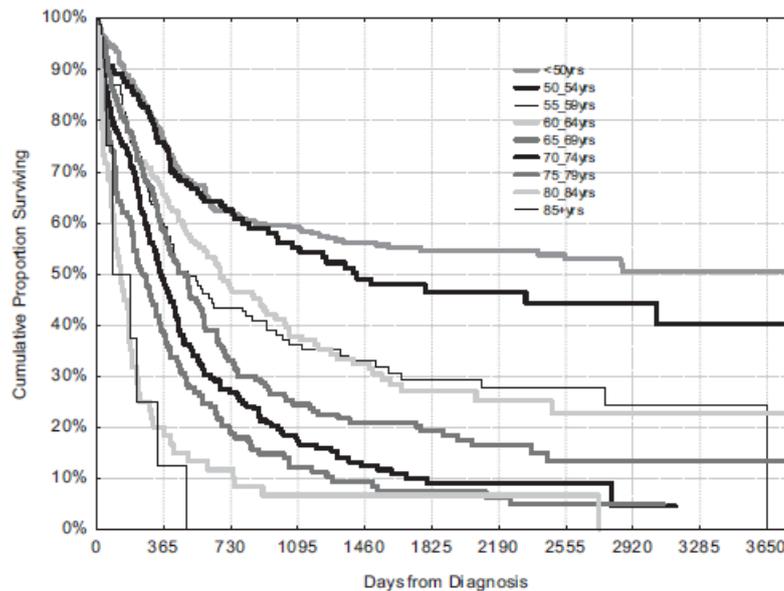


Abbildung 3: Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Alter: Patienten mit *de novo* AML, für eine intensive Therapie geeignet und mit einem ECOG-PS 0 – 2 (n = 1.229)  
 AML: Akute Myeloische Leukämie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status  
 Quelle: (6)

- Ein weiteres Register berichtete, dass Patienten  $\geq 60$  Jahre, die von 2000 bis 2009 mit einer intensiven Therapie behandelt wurden, ein medianes Gesamtüberleben von 7,4 Monaten hatten und eine 5-Jahres-Überlebensrate von 10 % beobachtet werden konnte. Bei den Patienten  $\geq 70$  Jahre betrug das mediane Gesamtüberleben nur 5,1 Monate. Im Gegensatz dazu erreichten Patienten im Alter von  $< 60$  Jahren ein medianes Gesamtüberleben von 22,8 Monaten und eine 5-Jahres-Überlebensrate von 38 % (44).

Unter Berücksichtigung dieser Ergebnisse bleiben für ältere Menschen somit nur begrenzt aktive Therapieoptionen, wie HMA und LDAC, die allerdings keine relevante Verbesserung des Gesamtüberlebens gegenüber intensiver Chemotherapie zeigen (45-47). In einem US-Register mit insgesamt 671 Patienten wurden in den Jahren 2000 bis 2010 die Patienten  $\geq 65$  Jahre, die entweder mit einer HMA-Therapie oder mit einer intensiven Chemotherapie behandelt wurden, miteinander verglichen. Beide Therapieprinzipien führten zu einem vergleichbaren, relativ kurzen, medianen Gesamtüberleben von 6,7 Monaten bei der intensiven Chemotherapie im Vergleich zu 6,5 Monaten bei einer HMA-Therapie (28). Daher besteht ein großer medizinischer Bedarf an innovativen Therapieoptionen zur Verbesserung der klinischen Outcomes dieser älteren Patientenpopulation.

Die Gründe für die schlechte Prognose unter den aktuellen Therapieoptionen bei den älteren Patienten sind vielfältig. Viele patientenbezogene Kovariablen spielen dabei eine Rolle. Das Alter reflektiert nicht nur die Alters-assoziierten Unterschiede in der Tumorbilogie, sondern auch die physiologischen Änderungen, die mit zunehmendem Alter einhergehen, und die Widerstandsfähigkeit der Patienten während und nach dem Stress der Behandlungen

reduzieren. Die phänotypische Komplexität der älteren Patienten umfasst sehr variable Parameter. Dazu gehören die reduzierte physiologische Funktionalität, Komorbidität, verminderte Arzneimittel-Verstoffwechslung und veränderte Interaktionen der Tumorzellen in der alternden Mikroumgebung, die zusammen zu einer reduzierten Toleranz einer Behandlung, insbesondere einer intensiven Therapie, führen können. Dabei ist es wichtig, eine Nutzen-Risiko-Abwägung für oder gegen eine intensive Chemotherapie durchzuführen, um die Heterogenität der Tumorbiologie und physiologischer Reserven zu beleuchten (27). Bei älteren Patienten sind es insbesondere die Toxizität und mögliche Nebenwirkungen der Therapie, die ihre Anwendung bei vielen älteren Patienten nicht ermöglichen (35).

Über die physiologischen und biologischen Aspekte hinaus können auch psychosoziale Faktoren die Durchführung einer ausreichend dosisintensiven Chemotherapie verhindern bzw. den Erfolg der Therapie negativ beeinflussen (48). So kommen Parameter wie fehlende soziale Unterstützung und kognitive Beeinträchtigungen zu einem großen Teil bei älteren Patienten vor. Diese Faktoren können zusammen mit den klassischen Parametern wie Alter, Performance-Status und Komorbiditäten den Therapieerfolg negativ beeinträchtigen (32).

Neben dem Alter und den damit in Zusammenhang stehenden Faktoren beeinflussen der generelle Performance-Status (gemessen anhand des ECOG-PS) und Komorbiditäten die Prognose bei AML-Patienten (6, 21). Beide gehören zu den kritischsten patientenbezogenen Faktoren bei der Therapieentscheidung der AML, ob ein Patient für eine intensive Therapie geeignet ist oder nicht (3). In einem schwedischen Krebsregister wurde gezeigt, dass das Vorliegen bestimmter Komorbiditäten, wie einer renalen, zerebrovaskulären, Leber- und/oder psychiatrischen Erkrankung mit einem Anstieg der Mortalität statistisch signifikant korreliert (19). Patienten mit einem schlechten ECOG-PS oder mit Komorbiditäten werden seltener mit kurativ intendierten intensiven Therapien behandelt (24). Und auch unter einer intensiven Therapie erreichen Patienten, welche einen schlechten ECOG-PS oder Komorbiditäten aufwiesen, signifikant seltener eine CR und kürzere Gesamtüberlebenszeiten (24).

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die älteren Patienten bzw. Patienten mit Komorbiditäten oder mit einem reduzierten Performance-Status eine besondere Herausforderung für die Behandlung darstellen. Unter Berücksichtigung der potenziellen Komplikationen in der Behandlung sind diese Patienten besonders schwer zu behandeln und mit einer schlechten Prognose unter den aktuellen begrenzten aktiven Therapieoptionen assoziiert. Daher besteht für diese Patientengruppe ein hoher medizinischer Bedarf an neuen innovativen Therapien, die das Gesamtüberleben dieser schwer zu behandelnden Patienten durch eine langanhaltende Erkrankungskontrolle verlängern.

### **Hoher medizinischer Bedarf an lebensverlängernder Behandlung mit langanhaltender Remission und verbesserter Transfusionsunabhängigkeit**

Für Patienten mit neu diagnostizierter AML, die nicht für eine intensive Therapie geeignet sind, stehen nur wenige Therapieoptionen zur Verfügung. Zu den aktiven Therapien im vorliegenden Anwendungsgebiet gehören primär HMA (Azacitidin bzw. Decitabin) als bevorzugte und etablierte Therapieoptionen. LDAC stellt nur eine nachrangige Therapieoption dar, da die HMA

gegenüber LDAC klinische Überlegenheit mit höheren Ansprechraten und einer Überlebenszeitverlängerung zeigen (45, 46, 49). Seit Juni 2020 ist Glasdegib in Kombination mit LDAC für die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostizierter AML, die nicht für eine Standard-Induktionstherapie infrage kommen, von der Europäischen Kommission zugelassen. BSC (Hydroxyurea, Bluttransfusionen, Wachstumsfaktoren und Antiinfektiva) gehört nicht zur antileukämischen Therapie, wird aber als zusätzliche symptomatische Gabe zum Zweck der Zytoreduktion oder bei Patienten, die keine aktive Antileukämiebehandlung mehr bekommen können oder wollen, angewendet. Wesentliche Bestandteile der supportiven Therapien sind die Infektionsprophylaxe und -therapie und Transfusionen zur Therapie einer Anämie bzw. Thrombozytopenie, die in Abhängigkeit des klinischen Zustandes des Patienten verabreicht werden (3).

Mit den derzeit in der klinischen Praxis etablierten Therapien (Azacitidin, Decitabin und nachrangig LDAC) bleibt die Prognose für die Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet weiterhin schlecht (35). Unter einer HMA-Monotherapie konnten eine mediane Überlebenszeit von 7 – 10 Monaten erreicht werden, während eine LDAC-Monotherapie ein medianes Gesamtüberleben von nur 10 Wochen bis 6 Monaten erzielen konnte. Bei Patienten mit ungünstiger Zytogenetik erfolgte mit einer LDAC-Monotherapie kein Ansprechen (32, 45).

Obwohl das bessere Toxizitätsprofil der niedrig-intensiven Therapien zu einer verbesserten Verträglichkeit im Vergleich zu einer intensiven Therapie führt, haben alle verfügbaren Behandlungsoptionen bislang in Bezug auf den Überlebensvorteil keinen ausreichenden klinischen Nutzen erbracht, insbesondere im Vergleich zur prognostizierten Lebenserwartung ohne Erkrankung (17, 35, 50). Ihre begrenzte Wirksamkeit in der Verbesserung der Überlebenszeiten lässt sich bei den meisten Patienten u. a. auf die kurze und ineffektive Erkrankungskontrolle durch die fehlende CR zurückführen. Diese beträgt unter den aktuell empfohlenen Therapieoptionen 15,7 – 19,5 % (45-47). Eine umfassende Meta-Analyse dieser Patientenpopulation zeigt, dass die Patienten, die unter einer niedrig-intensiven Therapie eine CR oder eine komplette Remission mit inkompletter Regeneration des Blutbildes (Complete Remission with Incomplete Hematologic Recovery, CRi) erreichten, ein signifikant längeres Gesamtüberleben im Vergleich zu den anderen Patienten ohne tiefe Remission aufweisen konnten (51). CR hat somit auch bei Patienten, die nicht für eine intensive Chemotherapie geeignet sind, einen positiven prognostischen Stellenwert im Hinblick auf das Überleben.

Darüber hinaus besitzen Besserung der Symptomatik und Aufrechterhaltung der Lebensqualität durch die niedrig-intensiven Therapien eine weitere patientenrelevante Bedeutung. Dies ergibt sich durch eine Reduktion der Transfusionsabhängigkeit und eine Vermeidung von transfusionsbedingten Komplikationen. Transfusionsunabhängigkeit, die als Rate von Patienten, die mindestens 56 Tage (8 Wochen) keine Erythrozyten-Transfusion bzw. Thrombozyten-Transfusion erhalten hatten, definiert ist, wird dabei auch bei AML-Patienten aufgrund der aggressiven und rasch fortschreitenden Erkrankung als langfristig betrachtet<sup>3</sup>. Die

---

<sup>3</sup> Langfristige Transfusionsunabhängigkeit über einen Zeitraum von mind. 8 Wochen wird in der Indikation MDS als klinisch relevant eingestuft (52).

langfristige Vermeidung von Transfusionen und den damit in Verbindung stehenden Risiken und Komplikationen wirkt sich als direkter Ausdruck der effektiven und langanhaltenden Krankheitskontrolle positiv auf die Morbidität aus und trägt zur Lebensqualität des Patienten bei. Gleichzeitig ist Transfusionsunabhängigkeit auch ein prognostischer Faktor für das Gesamtüberleben (53-56).

AML-Patienten haben ein hohes Risiko Anämie und Thrombozytopenie zu entwickeln. Sie benötigen Bluttransfusionen und sind zum Teil transfusionsabhängig. Mindestens 85 % der Patienten, die nicht für eine intensive Chemotherapie infrage kommen, benötigen eine Transfusion (57). Häufige und wiederholte Erythrozyten-Transfusionen tragen aufgrund der Hospitalisierung, der Transfusionsverfahren und der damit verbundenen unerwünschten Ereignisse zu einer schlechten Lebensqualität bei (58). Transfusionsbedingte Komplikationen umfassen transfusionsbedingte Kreislaufüberlastung, transfusionsbedingte akute Lungenverletzung, Alloimmunisierung, Graft-versus-Host-Erkrankung, Übertragung viraler Infektionen (d. h. Cytomegalievirus) und Eisenüberlastung (59). Eine Verringerung der durch die Anämie bzw. Thrombozytopenie bedingten Symptome und des Transfusionsbedarfs durch eine Therapie wirkt entsprechend positiv auf die Morbidität und trägt zur Lebensqualität und dem psychosozialen Wohlbefinden bei Patienten mit AML bei, die nicht für eine intensive Chemotherapie infrage kommen. Somit ist die langfristige Transfusionsunabhängigkeit von großer Bedeutung und stellt einen patientenrelevanten Aspekt der Behandlung dar (53, 56, 58).

Die derzeit verfügbaren nicht intensiven Therapieoptionen weisen keine ausreichende Reduktion der Transfusionslast auf. Eine Real-World-Studie mit neu diagnostizierten AML-Patienten, die nicht für eine intensive Chemotherapie geeignet waren, zeigt, dass die Mehrheit der Patienten unter HMA und LDAC weiterhin Erythrozyten- und Thrombozyten-Transfusionen benötigt (60). Hier herrscht somit weiterhin ein hoher medizinischer Bedarf.

Die beschriebenen klinischen Daten zeigen deutlich, dass der medizinische Bedarf im vorliegenden Anwendungsgebiet nach wie vor besonders hoch ist und es werden effektivere und zugleich gut verträgliche Therapieoptionen benötigt, um das therapeutische Ziel einer Lebensverlängerung durch eine möglichst langanhaltende tiefe Remission zu erreichen (61). Gleichzeitig muss sichergestellt werden, dass die Effektivitätssteigerung nicht auf Kosten einer Verminderung der Symptomatik und Lebensqualität geht. Eine erhöhte Transfusionsunabhängigkeitsrate, die einen weiteren klinischen Nutzen der durch eine Remission bedingten hämatologischen Verbesserung darstellt, trägt neben anderen Parametern zur Lebensqualität des Patienten bei (22).

Zusammenfassend wurden in den letzten Jahrzehnten für Patienten ohne intensive Therapiemöglichkeit kaum Fortschritte erzielt, die zu einer Verbesserung der Prognose geführt haben. Diese schwer zu behandelnden Patienten bleiben u. a. aufgrund ihres hohen Alters, Komorbiditäten oder Performance-Status weiterhin eine große therapeutische Herausforderung und weisen einen erheblichen ungedeckten therapeutischen Bedarf auf (35). Neue Therapieansätze im Anwendungsgebiet müssen eine merkliche Verlängerung der Lebenszeit ohne Einbußen in der Morbidität und Lebensqualität bewirken und eine gut kontrollierbare

Verträglichkeit aufweisen, damit sie insbesondere auch für ältere bzw. komorbide Patienten geeignet sind.

### **Therapeutischer Ansatz von Venetoclax-Kombinationstherapien zur Deckung des therapeutischen Bedarfs**

In letzter Zeit wurden mehrere Versuche unternommen, durch die Hinzunahme neuer, potenziell synergistisch wirkender Substanzen die Effektivität der niedrig-intensiven Therapien zu verbessern. Trotzdem ist der klinische Nutzen der zurzeit verfügbaren Therapien noch sehr limitiert (32).

Venetoclax, der erste und bisher einzige zugelassene orale Inhibitor des antiapoptotischen Proteins B-Zell-Lymphom-2 (B-Cell Lymphoma 2 Protein, BCL-2), stellt unabhängig vom Kombinationspartner mit seinem neuen Wirkmechanismus, der am Ende der Apoptosekaskade ansetzt und zu einem Absterben der Tumorzelle führt, eine neue, innovative Therapieoption dar. Bereits präklinisch zeigten sich in Kombination mit HMA synergistische Wirkungen (62) und in der Phase-Ib-Studie konnten diese positiven Ergebnisse bestätigt werden (63). Auswertungen einer Phase-Ib-Studie mit älteren, neu diagnostizierten AML-Patienten lieferten vielversprechende Ergebnisse für die Kombination von Venetoclax sowohl mit Azacitidin als auch mit Decitabin (für weitere Details hierzu siehe Modul 2). Diese positiven Ergebnisse waren die Grundlage für die weitere Untersuchung der Effektivität und Verträglichkeit einer Kombinationstherapie von Venetoclax mit Azacitidin in einer randomisierten Phase-III-Studie.

Die internationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde und placebokontrollierte Phase-III-Studie Viale-A (Venetoclax + Azacitidin vs. Azacitidin) bestätigte diese positiven klinischen Ergebnisse und hat zur Zulassung der Venetoclaxtherapie in Kombination mit HMA für Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet geführt.

In die Studie Viale-A wurden nicht vorbehandelte erwachsene Patienten mit AML eingeschlossen, die nicht für eine intensive Chemotherapie geeignet waren. Patienten wurden als nicht geeignet für eine intensive Chemotherapie eingestuft, wenn sie  $\geq 75$  Jahre<sup>4</sup> waren oder wenn sie mindestens eine der folgenden Komorbiditäten aufwiesen: kardiologische Anamnese einer behandlungsbedürftigen Herzinsuffizienz oder eine Ejektionsfraktion  $\leq 50$  % oder eine chronische stabile Angina Pectoris, eine Diffusionskapazität der Lunge für Kohlenmonoxid  $\leq 65$  % oder eine Einsekundenkapazität  $\leq 65$  % und einen ECOG-PS von 2 oder 3. Das mediane Alter lag in beiden Behandlungsarmen bei 76 Jahren. Eine sekundäre AML wurde bei 25 % der Patienten im Venetoclax + Azacitidin-Arm und bei 24 % der Patienten im Azacitidin-Arm berichtet, eine ungünstige Zytogenetik bei 36 % bzw. 39 % und bei 49 % bzw. 45 % der Patienten lagen mindestens zwei Gründe gegen eine intensive Chemotherapie vor. So hatten 45 % bzw. 44 % einen ECOG-PS von 2 oder 3 und 61 % bzw. 60 % waren  $\geq 75$  Jahre. Sehr viele Patienten wiesen als Basiswert eine Zytopenie vom Grad  $\geq 3$  auf, z. B. lag bei 72 % bzw. 62 % eine Neutropenie vor. In der Studie Viale-A zeigte sich nach einem medianen Follow-up

---

<sup>4</sup> Alle Patienten wiesen Vorerkrankungen auf, die ein breites Spektrum der Grunderkrankungen der älteren Bevölkerung umfassten.

von 20,5 Monaten eine erheblich signifikante Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens unter Venetoclax + Azacitidin um 5,1 Monate (14,7 vs. 9,6 Monate im Azacitidin-Arm; Hazard-Ratio (HR) [95 %-Konfidenzintervall] (KI); p-Wert: 0,66 [0,52; 0,85]; < 0,001). Begleitend zu dieser signifikanten und klinisch relevanten Lebensverlängerung wurden signifikant höhere (66,4 % vs. 28,3 %) und länger anhaltende CR + CRi (17,5 vs. 13,4 Monate) im Venetoclax + Azacitidin-Arm vs. dem Azacitidin-Arm festgestellt. Die Mehrheit der Patienten unter Venetoclax + Azacitidin erzielte tiefe Remissionen, die länger andauerten und dadurch zur Verlängerung des Überlebens beitrugen. Des Weiteren wurde mit Venetoclax + Azacitidin im Vergleich zu Azacitidin eine signifikant höhere Transfusionsunabhängigkeitsrate<sup>5</sup> der Erythrozyten (59,8 % vs. 35,2 %) sowie der Thrombozyten (68,5 % vs. 49,7 %) erreicht (63). Ergänzend bestätigt die höhere Konversionsrate der Transfusionsunabhängigkeit im Venetoclax + Azacitidin-Arm den großen Stellenwert von Venetoclax + Azacitidin im Hinblick auf die Besserung der Symptomatik und Aufrechterhaltung der Lebensqualität: 49 % der Patienten, die mit einer Transfusionsabhängigkeit der Erythrozyten oder Thrombozyten die Venetoclax + Azacitidin-Therapie gestartet haben, sind im Verlauf der Therapie transfusionsunabhängig geworden, während nur 27 % der Patienten im Azacitidin-Arm diese Konversion durch Azacitidin-Monotherapie erreichen konnten (33). Diese Eigenschaft ist klinisch besonders patientenrelevant, da deutlich mehr Patienten durch die Therapie mit Venetoclax + Azacitidin von den Belastungen und Komplikationen, die häufig mit regelmäßigen Transfusionen einhergehen, befreit werden können.

Das Sicherheitsprofil der Venetoclax-Kombinationstherapie entsprach dem bisher bekannten Nebenwirkungsprofil von Venetoclax. In der Studie Viale-A umfassten die häufigsten unerwünschten Ereignisse (UE) mit Grad  $\geq 3$  unter der Venetoclax-Kombinationstherapie in erster Linie die hämatologischen UE inklusive Thrombozytopenie, Neutropenie und febriler Neutropenie. Diese UE waren durch Dosismodifikationen und den Einsatz einer antiinfektiven Therapieprophylaxe gut kontrollierbar und führten nur in seltenen Fällen zum Therapieabbruch.

Da die Venetoclax-Kombinationstherapie für die neu diagnostizierten AML-Patienten, die nicht für eine intensive Chemotherapie geeignet sind, erst im Oktober 2020 die FDA-Zulassung erhalten haben, gibt es bisher nur begrenzte und zeitlich limitierte Registerdaten über den Einsatz von Venetoclax in der Erstlinie AML. Eine retrospektive Analyse wurde bei AML-Patienten mit einer *NPM1*-Mutation, die von 2007 bis 2019 im Zentrum behandelt wurden, durchgeführt. Obwohl die *NPM1*-mutierten Patienten zum großen Teil mit einem günstigeren Risiko assoziiert sind und in der Regel auf Chemotherapie gut ansprechen, zeigten die älteren Patienten > 65 Jahre sowohl ein signifikant längeres Gesamtüberleben (nicht erreicht vs. 0,9 vs. 0,4 Jahre) als auch eine signifikant höhere CR-Rate (88 % vs. 56 % vs. 28 %) unter Behandlung von Venetoclax + HMA im Vergleich zu intensiven Chemotherapien oder zu HMA alleine

---

<sup>5</sup> Die Transfusionsunabhängigkeitsrate ist definiert als Rate von Patienten, die mindestens 56 Tage keine Erythrozyten-Transfusion bzw. Thrombozyten-Transfusion erhalten hatten (Beobachtungszeitraum: Therapiebeginn bis Therapieende + 30 Tage).

(39). Diese Registerdaten unterstreichen zusätzlich den klinischen Nutzen von Venetoclax-Kombinationstherapien bei den älteren Patienten.

In einer zweiten internationalen, multizentrischen, randomisierten, doppelblinden und placebokontrollierten Phase-III-Studie Viale-C (Venetoclax + LDAC vs. LDAC) wurden ähnlich wie in der Studie Viale-A nicht vorbehandelte erwachsene Patienten mit AML eingeschlossen, die nicht für eine intensive Chemotherapie geeignet waren. Das mediane Alter der Patienten lag in beiden Behandlungsarmen bei 76 Jahren. Eine sekundäre AML wurde bei 41 % der Patienten im Venetoclax + LDAC-Arm und bei 34 % der Patienten im LDAC-Arm berichtet, eine ungünstige Zytogenetik bei 33 % bzw. 29 %. In dieser zur Studie Viale-A ähnlichen Patientenpopulation zeigte sich nach 18 Monaten ebenfalls eine Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens unter Venetoclax + LDAC um 4,3 Monate (8,4 vs. 4,1 Monate im LDAC-Arm), obwohl der primäre Endpunkt dieser Studie, das Gesamtüberleben, bei der Primärauswertung formal nicht erreicht wurde (7,2 im Venetoclax + LDAC-Arm vs. 4,1 Monate im LDAC-Arm; HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,75 [0,52; 1,07]; 0,11). Auch in dieser Studie waren im Venetoclax + LDAC-Arm vs. dem LDAC-Arm eine höhere (48 % vs. 13 %) und länger anhaltende CR + CRi (10,8. vs. 6,2 Monate) sowie eine Verbesserung der Transfusionsunabhängigkeitsrate der Erythrozyten (41 % vs. 18 %) und Thrombozyten (48 % vs. 32 %) zu beobachten. Im Hinblick auf das Sicherheitsprofil zeigte die Kombination Venetoclax + LDAC insgesamt vergleichbare Ergebnisse wie Venetoclax + Azacitidin (33, 64).

### **Zusammenfassung**

Venetoclax ist der erste und bisher einzige zugelassene Inhibitor des antiapoptotischen BCL-2-Proteins und stellt hocheffektiv die Apoptosefähigkeit in malignen Zellen wieder her. Für neu diagnostizierte AML-Patienten, die aufgrund ihres Alters, Komorbiditäten, Allgemeinzustandes oder weiterer patientenindividueller Faktoren nicht für eine intensive Chemotherapie geeignet sind, sind zurzeit nur limitierte Therapieoptionen verfügbar. HMA und LDAC werden als Monotherapie bereits in der Versorgung für diese nicht intensiv behandelbare Patientenpopulation eingesetzt, wobei insbesondere HMA sich für diese Patientengruppe als aktueller Versorgungsstandard etablieren konnten (3, 12, 23). Allerdings bleibt die Prognose dieser Patienten trotz der verfügbaren Therapieoptionen weiterhin sehr schlecht. Der Bedarf an einer effektiveren Therapie, die zu einer klinisch relevanten Verlängerung der Überlebenszeit mit einer langfristigen Vermeidung von Transfusionen und einer langanhaltenden Remission führt und dabei verträglich ist, ist enorm. Die Kombination von Venetoclax mit HMA zeigte als zielgerichtete Wirkstoffkombination sehr gute und klinisch bedeutsame Ergebnisse: Durch Venetoclax wurden ein bedeutsam längeres Gesamtüberleben sowie höhere und langanhaltendere Remissionsraten erzielt als durch die Monotherapie alleine. Dank seines Wirkansatzes kann Venetoclax breit eingesetzt werden und somit die Heterogenität der AML-Erkrankung gut adressieren. Durch die deutliche Erhöhung der Transfusionsunabhängigkeitsrate werden signifikant mehr Patienten unter der Venetoclax-Therapie von den regelmäßigen belastenden Transfusionen und damit zusammenhängenden Komplikationen befreit. Begleitet von der gut charakterisierten und kontrollierbaren

Verträglichkeit der Venetoclax-Therapie tragen die beiden Faktoren zur Aufrechterhaltung der Lebensqualität bei.

Zusammenfassend stellt die Kombinationstherapie aus Venetoclax mit HMA einen hocheffektiven Therapieansatz zur Erstlinienbehandlung von AML-Patienten, die nicht für eine intensive Chemotherapie geeignet sind, dar. Aufgrund der sehr guten und klinisch bedeutsamen Ergebnisse im vorliegenden Anwendungsgebiet wurde die Kombinationstherapie mit Venetoclax in der ESMO- und DGHO-Leitlinie bereits vor seiner Zulassung im vorliegenden Anwendungsgebiet als experimenteller Therapieansatz empfohlen (23, 31). In ihrer im Januar 2021 aktualisierten Leitlinie geht die DGHO im Falle der erwarteten Zulassung durch die Europäische Kommission mit der Etablierung von Venetoclax als neuem Behandlungsstandard in der Erstlinientherapie für nicht intensiv behandelbare Patienten aus und gibt der Therapie mit Venetoclax + Azacitidin die erste Priorität unter den Therapieoptionen für diese Patienten (3).

### 3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

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

#### Prävalenz und Inzidenz der AML

Das für die vorliegende Nutzenbewertung relevante Anwendungsgebiet von Venetoclax in Kombination mit HMA ist die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostizierter AML, die nicht für eine intensive Chemotherapie geeignet sind.

Es handelt sich bei der AML um eine altersabhängige Erkrankung, deren Inzidenz mit dem Alter stark ansteigt und zwischen 70 und 80 Jahren ihren Höhepunkt erreicht (6, 7). Gemäß der DGHO liegt die Inzidenz bei 3,7 Erkrankungen pro 100.000 Einwohner pro Jahr bei einem Altersmedian von 72 Jahren (3). Männer erkranken häufiger an einer AML als Frauen (6).

In Abbildung 4 ist die Verteilung der alters- und geschlechtsspezifischen Inzidenzen der AML pro 100.000 Einwohner auf Grundlage einer Registerdatenbankauswertung von Krebsregistern sieben deutscher Bundesländer von Kraywinkel und Spix (7) dargestellt.

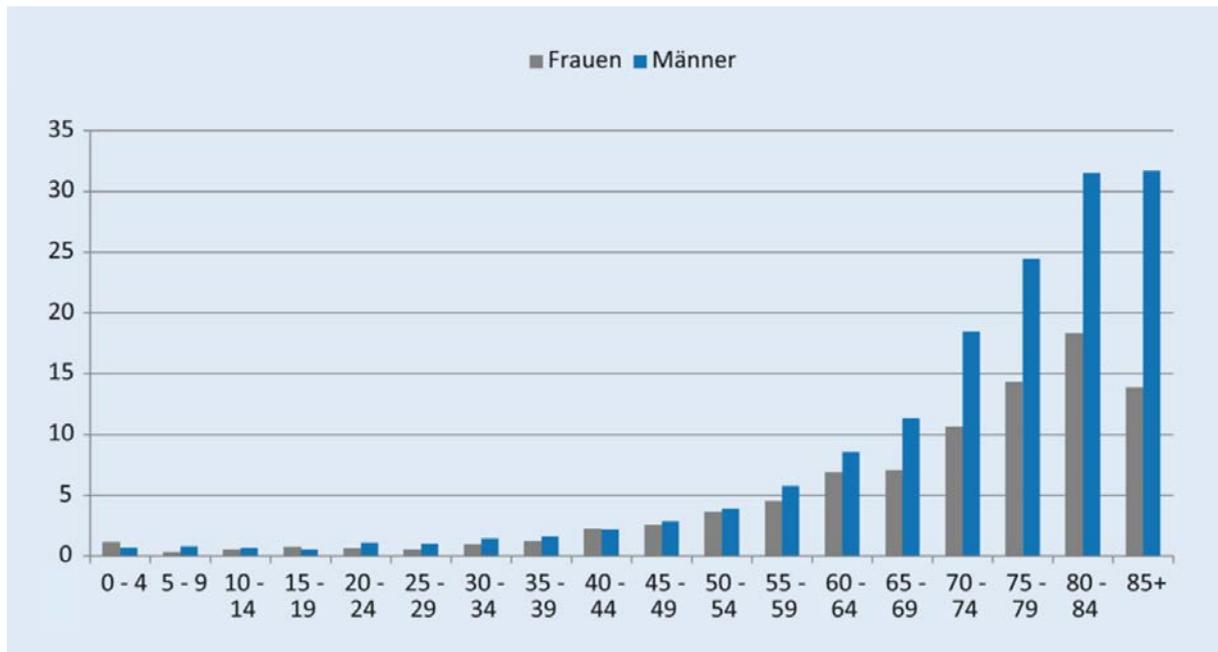


Abbildung 4: Inzidenz der AML in Deutschland pro 100.000 Einwohner zwischen 2011 und 2013 getrennt nach Alter und Geschlecht

AML: Akute Myeloische Leukämie

Quelle: (7)

Aktuell ist nur eine limitierte Anzahl an Quellen zur Abschätzung der Prävalenz und Inzidenz der AML in Deutschland verfügbar. Im Folgenden wird die Prävalenz und Inzidenz für erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter AML, die nicht für eine intensive Chemotherapie geeignet sind, hergeleitet. Dazu werden Daten aus einer Registerdatenbank des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD), Daten zur Schätzung der Bevölkerungszahlen des statistischen Bundesamtes und aus dem Bericht „Krebs in Deutschland“ des Robert Koch-Instituts (RKI), Annahmen aus vorangegangenen Nutzenbewertungen sowie AML-Registerauswertungen herangezogen (41, 65-72).

Die Daten der bundesweiten Registerdatenbank des ZfKD sowie des Berichtes des RKI beziehen sich auf die Berechnungen des ZfKD, welche sich aus den Krebsregisterdaten der Länder speisen. Nach der aktuellen Schätzung erreichen für den Zeitraum von 2014 bis 2015 zehn Bundesländer eine geschätzte Vollständigkeit von mindestens 90 %, fünf von ihnen eine geschätzte Vollständigkeit von 95 % (65). Da die Erhebung nicht vollständig ist, beruhen die bundesweiten Neuerkrankungsraten und Fallzahlen auf Schätzungen des ZfKD und sind somit mit Unsicherheit behaftet. Trotzdem sind die Analysen in Fachkreisen anerkannt und wurden bereits in vorherigen Nutzenbewertungsverfahren in der Indikation AML herangezogen (65, 69, 73-75).

Die Herleitung der Fallzahlen erwachsener Patienten mit neu diagnostizierter AML, die nicht für eine intensive Chemotherapie geeignet sind, beruht auf zwei Schritten:

1. Herleitung der Anzahl an erwachsenen Patienten, die an AML erkrankt sind,

2. Anteil der Patienten mit neu diagnostizierter AML, die nicht für eine intensive Chemotherapie geeignet sind.

### ***Zu 1. Herleitung der Anzahl an erwachsenen Patienten, die an AML erkrankt sind***

#### *Inzidenz der AML*

In der Registerdatenbankabfrage des ZfKD lassen sich die Fallzahlen zur Inzidenz der AML nicht mehr direkt auslesen. Möglich ist eine Darstellung der geschlechtsspezifischen Inzidenz aller Leukämie-Erkrankungen der internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, ICD)-Codes C91 – C95. Für das Jahr 2017 zum Datenstand vom 16. März 2021 lag die Inzidenz für Männer bei 8.025, für Frauen bei 5.870, woraus sich eine Gesamtinzidenz von 13.895 Leukämie-Erkrankten ergibt. Männer waren dabei häufiger betroffen als Frauen (68).

Um die AML-spezifischen Inzidenzen zu ermitteln, können die geschlechtsspezifischen Anteile der AML an den allgemeinen Leukämien auf diese Inzidenzen umgelegt werden. Das RKI schätzte für das Jahr 2016 den Anteil männlicher Patienten mit AML unter den allgemeinen Leukämien auf 22 %, den Anteil weiblicher Patienten auf 25 % (65). Damit ergibt sich für das Jahr 2017 eine Inzidenz von 1.766 Männern und 1.468 Frauen, was einer Gesamtinzidenz von 3.233 AML-Patienten entspricht. Dieses Vorgehen wurde in einer kürzlich erfolgten Nutzenbewertung im Anwendungsgebiet der AML vom G-BA als nachvollziehbar beurteilt (67).

Tabelle 3-8: Geschlechtsspezifische Inzidenz der AML im Jahr 2017

<b>Jahr</b>	<b>Weiblich</b>	<b>Männlich</b>	<b>Gesamt</b>
2017	1.468	1.766	3.233
AML: Akute Myeloische Leukämie Quelle: (65, 68)			

Die hier berichteten Zahlen gelten für die Altersgruppen 0 bis 85+. Da es sich bei der AML um eine Erkrankung handelt, die insbesondere Patienten in einem höheren Alter betrifft und Venetoclax gemäß Fachinformation nur bei erwachsenen Patienten eingesetzt wird, die nicht für eine intensive Chemotherapie geeignet sind, kann davon ausgegangen werden, dass keine minderjährigen Patienten mit Venetoclax in diesem Anwendungsgebiet behandelt werden. In der bereits erwähnten Nutzenbewertung zu Gilteritinib im Anwendungsgebiet der AML wurde auf Basis einer altersspezifischen Datenbankabfrage beim ZfKD zur AML<sup>6</sup> ein prozentualer Anteil von 2,16 % minderjährigen AML-Patienten ermittelt, was 97,84 % erwachsenen

<sup>6</sup> Zum Zeitpunkt der Erstellung des Gilteritinib-Dossiers war es möglich, eine Registerdatenbankabfrage zur Inzidenz der AML (ICD10 C92.0) durchzuführen (69). Zum aktuellen Zeitpunkt ist lediglich eine Abfrage aller Leukämien (ICD10 C91 – C95) oder der myeloischen Leukämie (ICD10 C92) möglich. Eine Unterteilung in die verschiedenen Leukämieformen ist somit nicht mehr möglich.

Patienten entspricht (69). Diese Zahl wird in einer Auswertung deutscher Registerdaten annähernd bestätigt: Der Anteil der über 15-jährigen AML-Patienten wird hier auf 98,17 %<sup>7</sup> geschätzt (7). Aufgrund des Einbezugs der 15- bis 18-Jährigen entsteht bei dieser Auswertung eine leichte Überschätzung. Wird der Anteilswert von 97,84 % erwachsener AML-Patienten auf die soeben ermittelte Anzahl an AML-Patienten angewendet, kann von einer Inzidenz von 3.163 erwachsener AML-Patienten ausgegangen werden (1.727 Männer und 1.436 Frauen).

### *Prävalenz der AML*

Die AML ist eine sich rasch entwickelnde Erkrankung, die aufgrund ihrer hohen Proliferationsraten rasant fortschreitet und unbehandelt in kurzer Zeit zum Tod führt. Als noch keine wirksamen Arzneimittel zur Verfügung standen, führte der natürliche Verlauf der AML-Erkrankung fünf Monate nach dem Auftreten der ersten Symptome bei der Hälfte der Patienten und innerhalb eines Jahres bei allen Patienten zum Tod (3). Auch wenn in den letzten Jahrzehnten therapeutische Fortschritte bei den Behandlungserfolgen für jüngere Patienten, die für eine intensive Chemotherapie geeignet sind, erzielt werden konnten, gab es für Patienten ohne intensive Therapiemöglichkeit kaum Fortschritte, die zu einer Verbesserung der Prognose geführt haben. Im Vergleich zu jüngeren Patienten weisen an AML erkrankte ältere Patienten sehr niedrige 5-Jahres-Überlebensraten auf: Die 5-Jahres-Überlebensraten bei Patienten unter 30 Jahren betragen 60 %, bei Patienten zwischen 45 und 54 Jahren 43 % und zwischen 55 und 64 Jahren 23 %, während die 5-Jahres-Überlebensrate bei den über 75-Jährigen bei weniger als 5 % liegt (7, 15, 17). Eine Registeranalyse von 1991 bis 1996 zeigt, dass das Sterberisiko der Patienten mit zunehmendem Alter signifikant ( $p < 0,001$ ) steigt: im Vergleich zu den 65- bis 74-Jährigen um 50 % bei den 75- bis 84-Jährigen und um 150 % bei den  $\geq 85$ -Jährigen (38).

Venetoclax ist zugelassen für erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter AML, die nicht für eine intensive Chemotherapie geeignet sind. Auch für die Prävalenz ist die ZfKD-Datenbankabfrage allgemein für Leukämien und nicht spezifisch für die AML möglich. Da Angaben zu der anteiligen Prävalenz der AML an den allgemeinen Leukämien fehlen, kann auf diesem Weg keine Ableitung der Prävalenz der AML durchgeführt werden. Da es sich bei der AML um eine aggressive und rasch fortschreitende Erkrankung handelt, die unbehandelt innerhalb kurzer Zeit zum Tod führt, ist jedoch davon auszugehen, dass die Patienten unmittelbar nach Diagnosestellung einer Therapie zugeführt werden. Aufgrund der hohen Sterblichkeit infolge der AML-Erkrankung und des Kriteriums „nicht vorbehandelt“, wird im Weiteren davon ausgegangen, dass die Prävalenz weitgehend der Inzidenz entspricht. Im Nutzenbewertungsverfahren zu Gilteritinib wurde dieses Vorgehen als nachvollziehbar angesehen (67). Entsprechend wird zur weiteren Ermittlung der Zielpopulation die Inzidenz der Erkrankung herangezogen.

---

<sup>7</sup> Die Berechnung des Prozentwertes kommt folgendermaßen zustande:  
 $1 - ((39 \text{ Jungen} + 35 \text{ Mädchen}) / (2.225 \text{ Männer} + 1.811 \text{ Frauen})) = 0,9817$  (gerundet)

## ***Zu 2. Anteil der Patienten mit neu diagnostizierter AML, die nicht für eine intensive Chemotherapie geeignet sind***

Zur Ermittlung des Anteils der Patienten, die nicht für eine intensive Chemotherapie geeignet sind, werden zwei Register herangezogen, die die Versorgungssituation in Deutschland widerspiegeln. Gemäß einem Register der SAL-Studiengruppe erhalten in dem Zeitraum von 2013 – 2018 21,92 % der eingeschlossenen Patienten eine nicht intensive Behandlung (71). In einer Auswertung des AMLSG-BiO-Registers, die den Zeitraum 2010 – 2014 einschließt, liegt der Anteil der Patienten, welche mit den nicht intensiven Therapien Azacitidin, Decitabin oder LDAC behandelt werden, bei 19,53 %<sup>8</sup> (41). In einer Nutzenbewertung im Anwendungsgebiet der AML von 2012 legte das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit (IQWiG) eine Spanne von 66 – 80 % an, um den Anteil der Patienten zu bestimmen, die mit einer intensiven Chemotherapie behandelt werden (70). Um die aktuellen Versorgungsdaten aus den beiden o. g. Registern zu berücksichtigen und der Unsicherheit der Datenlage Rechnung zu tragen, wird auf Basis dieser Angaben im Folgenden von einem Anteil von 20 – 34 % AML-Patienten ausgegangen, die nicht für eine intensive Chemotherapie geeignet sind.

Im Hinblick auf die geschätzte Inzidenz von 3.163 erwachsenen AML-Patienten wird von 633 – 1.075 Patienten ausgegangen, die nicht mit einer intensiven Chemotherapie behandelt werden können.

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

Laut Angaben des RKI blieben die altersstandardisierten Erkrankungsraten der Leukämien zwischen den Jahren 1999 und 2016 bei einem Rückgang der altersstandardisierten Sterberaten relativ stabil (65). Kraywinkel und Spix (7) berichten ebenfalls keine wesentlichen Veränderungen der altersstandardisierten Inzidenzraten der AML seit 2003. Somit kann auch für die zukünftige Entwicklung von relativ konstanten Neuerkrankungsraten ausgegangen werden.

In den kommenden fünf Jahren sind auf Basis der Bevölkerungsvorausberechnung<sup>9</sup> für die Inzidenz der AML-Neuerkrankungen die in Tabelle 3-9 dargestellten Änderungen zu erwarten. Aufgrund der bereits erläuterten hohen Sterblichkeit infolge der AML-Erkrankung und des Kriteriums „nicht vorbehandelt“ wird auch bei der Entwicklung der AML-Neuerkrankungen davon ausgegangen, dass die Prävalenz der Inzidenz entspricht.

---

<sup>8</sup> Inklusive BSC bei 28,88 % – BSC stellt jedoch keine aktive antileukämische Therapie bei den neu diagnostizierten AML-Patienten, die nicht für eine intensive Chemotherapie geeignet sind, dar.

<sup>9</sup> Ergebnisse der 14. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung (Variante 6, Auswirkung einer niedrigen Fertilität) (66).

Tabelle 3-9: Entwicklung der AML-Neuerkrankungen bis 2026

Jahr	Bevölkerung (gesamt) <sup>a</sup>	Rohe Inzidenzrate <sup>b</sup>	Ermittelte Inzidenz (Fallzahlen) <sup>c</sup>
2021	83.477.000	3,88	3.238
2022	83.561.000	3,88	3.241
2023	83.607.000	3,88	3.243
2024	83.615.000	3,88	3.243
2025	83.584.000	3,88	3.242
2026	83.514.000	3,88	3.239

a: Ergebnisse der 14. koordinierten Bevölkerungsvorausrechnung (Variante 6, Auswirkung einer niedrigen Fertilität).

b: Die rohe Inzidenzrate pro 100.000 Einwohner (gerundeter Wert) berechnet sich aus den Inzidenz-Fallzahlen gemäß Datenbankabfrage des ZfKD für das Jahr 2017 zum Datenstand vom 13. März 2021 (Inzidenz (je 100.000) = Inzidenz (Patientenzahl) × 100.000/Bevölkerung (gesamt)).

c: Die ermittelte Inzidenz (Fallzahlen) berechnet sich folgendermaßen: Ermittelte Inzidenz (Fallzahlen) = (Bevölkerung (Gesamt) × rohe Inzidenzrate)/100.000.

Die Berechnungen wurden in Microsoft Excel erstellt und basieren auf nicht gerundeten Zahlen. Zur vereinfachten Darstellung werden die Zahlen mit maximal zwei Nachkommastellen gerundet dargestellt. Angaben zu Patientenzahlen werden als ganze Zahlen dargestellt.

AML: Akute Myeloische Leukämie; ZfKD: Zentrum für Krebsregisterdaten

Quellen: (65, 66, 68)

### 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

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

Tabelle 3-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Venclyxto® in Kombination mit einer hypomethylierenden Substanz wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostizierter Akuter Myeloischer Leukämie (AML), die nicht für eine intensive Chemotherapie geeignet sind.	633 – 1.075	556 – 945
AML: Akute Myeloische Leukämie; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung		

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.*

### **Derzeitiger Anteil GKV-Versicherter an der deutschen Gesamtbevölkerung**

Die Anzahl der Versicherten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) beträgt 73.274.000 (Stand März 2021) (72) von 83.356.000<sup>10</sup>. Die Berechnungen zur Anzahl der GKV-Patienten beruhen auf dem entsprechenden Prozentsatz an der Gesamtbevölkerung von 87,90 %.

### **Patienten im Anwendungsgebiet**

Die Herleitung der Patientenzahlen der erwachsenen Patienten mit neu diagnostizierter AML, die nicht für eine intensive Chemotherapie geeignet sind, erfolgte unter Berücksichtigung der Angaben aus vergangenen Nutzenbewertungen in der Indikation AML (67, 70). Die Berechnung fand anhand der in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Methodik statt. Dazu werden Daten aus einer Registerdatenbank des ZfKD, Daten zur Schätzung der Bevölkerungszahlen des statistischen Bundesamtes und aus dem Bericht „Krebs in Deutschland“ des RKI, Annahmen aus vorherigen Nutzenbewertungen in der Indikation AML sowie AML-Registerauswertungen herangezogen (41, 65-72). Die somit ermittelte Inzidenz für die Patienten im Anwendungsgebiet liegt, unter Berücksichtigung von Unsicherheiten, in einer Spanne von 633 – 1.075 Neuerkrankungen pro Jahr.

Auf Basis dieser Daten und unter Anwendung des derzeitigen Anteils GKV-Versicherter an der deutschen Gesamtbevölkerung liegt damit die Spanne erwachsener Patienten mit einer neu

<sup>10</sup> Gesamtbevölkerungszahl zum 31.12.2020 auf Grundlage der 14. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung, Variante 6, Auswirkung einer niedrigen Fertilität (66).

diagnostizierten AML, die nicht für eine intensive Chemotherapie geeignet sind, bei 556 – 945 Patienten in der GKV-Zielpopulation.

### 3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-11: 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
Venclyxto® in Kombination mit einer hypomethylierenden Substanz wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostizierter Akuter Myeloischer Leukämie (AML), die nicht für eine intensive Chemotherapie geeignet sind.	Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter AML, die nicht für eine intensive Chemotherapie geeignet sind	Erheblich	556 – 945
AML: Akute Myeloische Leukämie; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Anzahl der Patienten mit einem therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen ergibt sich aus den Angaben für die Zielpopulation gemäß Tabelle 3-10 und wird im vorherigen Abschnitt erläutert. Es wird daher auf dieselben Quellen, die in Abschnitt 3.2.4 genannt werden, verwiesen.

Da die Ergebnisse für die Venetoclax-Kombinationstherapie aus der klinischen Studie Viale-A für die Zielpopulation klinisch bedeutsam und patientenrelevant sind, sind die Population mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen und die GKV-Zielpopulation identisch.

Für die Zielpopulation wird auf Grundlage der vorliegenden Evidenz das Ausmaß des Zusatznutzens als erheblich gegenüber der ZVT Azacitidin eingestuft (siehe Modul 4 A).

### 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.*

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

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

Die Informationen für Abschnitt 3.2 entstammen sowohl einer händischen Literatursuche und Synopse der Evidenz zur Epidemiologie und Therapie der AML als auch der Fachinformation zu Venetoclax (76).

Die Berechnungen zur Prävalenz und Inzidenz wurden in Microsoft Excel erstellt und basieren auf nicht gerundeten Zahlen, sofern nicht anders ausgewiesen (77). Zur vereinfachten Darstellung werden die Zahlen mit maximal zwei Nachkommastellen gerundet dargestellt. Angaben zu Patientenzahlen werden als ganze Zahlen dargestellt.

Zur Bestimmung der Bevölkerungsgröße in Deutschland sowie des Anteils GKV-versicherter Patienten wurde auf verfügbare Daten des Bundesgesundheitsministeriums bzw. des Statistischen Bundesamtes zurückgegriffen. Der Anteil der deutschen Gesamtbevölkerung<sup>11</sup> in der GKV (87,90 %) ergibt sich aus den vom Bundesministerium für Gesundheit publizierten

---

<sup>11</sup> Gesamtbevölkerungszahl zum 31. Dezember 2020 auf Grundlage der 14. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung, Variante 6, Auswirkung einer niedrigen Fertilität (66)

Ergebnissen der GKV-Statistik (Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln; Stand März 2021) (72).

### 3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

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

1. Deutsche Krebshilfe. Leukämie bei Erwachsenen. Antworten. Helfen. Perspektiven. Die blauen Ratgeber. 2016.
2. Brandts C, Kim A, Serve H. Die Akute Myeloische Leukämie (AML) des Erwachsenen. Wissenswerte Informationen rund um die AML für Patienten und Angehörige. Kompetenznetz Leukämien (Hrsg), Ausgabe 4 2017.
3. Röllig C, Beelen DW, Braess J, Greil R, Heuser M, Manz MG, et al. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Leitlinie – Akute Myeloische Leukämie (AML). 2021.
4. Hjelle SM, Forthun RB, Haaland I, Reikvam H, Sjøholt G, Bruserud O, et al. Clinical proteomics of myeloid leukemia. *Genome Med.* 2010;2(6):41.
5. Kumar CC. Genetic abnormalities and challenges in the treatment of acute myeloid leukemia. *Genes Cancer.* 2011;2(2):95-107.
6. Juliusson G, Antunovic P, Derolf A, Lehmann S, Möllgård 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):4179-87.
7. Kraywinkel K, Spix C. Epidemiologie akuter Leukämien in Deutschland. *Der Onkologe.* 2017;23(7):499-503.
8. De Kouchkovsky I, Abdul-Hay M. Acute myeloid leukemia: a comprehensive review and 2016 update. *Blood cancer journal.* 2016;6(7):e441.
9. Lagunas-Rangel FA, Chávez-Valencia V, Gómez-Guijosa MÁ, Cortes-Penagos C. Acute Myeloid Leukemia-Genetic Alterations and Their Clinical Prognosis. *Int J Hematol Oncol Stem Cell Res.* 2017;11(4):328-39.
10. American Cancer Society. Signs and Symptoms of Acute Myeloid Leukemia (AML). 2018. Verfügbar unter: <https://www.cancer.org/content/dam/CRC/PDF/Public/8676.00.pdf>. [Zugriff am: 07.04.2021]
11. Bennett JM, Catovsky D, Daniel M-T, Flandrin G, Galton DAG, Gralnick HR, et al. Proposals for the Classification of the Acute Leukaemias French-American-British (FAB) Co-operative Group. *Br J Haematol.* 1976;33(4):451-8.
12. Tallman MS, Pollyea DA, Altman JK, Appelbaum FR, Bhatt VR, Bixby D, et al. Acute Myeloid Leukemia, Version 3.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. 2021.
13. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood.* 2016;127(20):2391-405.

14. Vey N. Targeting Age-Related Changes in the Biology of Acute Myeloid Leukemia: Is the Patient Seeing the Progress? *Interdisciplinary Topics in Gerontology and Geriatrics*. 2013;38:73-84.
15. Juliusson G, Lazarevic V, Hörstedt AS, Hagberg O, Höglund M. Acute myeloid leukemia in the real world: why population-based registries are needed. *Blood*. 2012;119(17):3890-9.
16. Pollyea DA, Kohrt HE, Medeiros BC. Acute myeloid leukaemia in the elderly: a review. *Br J Haematol*. 2011;152(5):524-42.
17. Almeida AM, Ramos F. Acute myeloid leukemia in the older adults. *Leuk Res Rep*. 2016;6:1-7.
18. Leith CP, Kopecky KJ, Godwin J, McConnell T, Slovak ML, Chen IM, et al. Acute myeloid leukemia in the elderly: assessment of multidrug resistance (MDR1) and cytogenetics distinguishes biologic subgroups with remarkably distinct responses to standard chemotherapy. A Southwest Oncology Group study. *Blood*. 1997;89(9):3323-9.
19. Mohammadi M, Cao Y, Glimelius I, Bottai M, Eloranta S, Smedby KE. The impact of comorbid disease history on all-cause and cancer-specific mortality in myeloid leukemia and myeloma – a Swedish population-based study. *BMC Cancer*. 2015;15:850.
20. Büchner T, Berdel WE, Haferlach C, Haferlach T, Schnittger S, Müller-Tidow C, et al. Age-related risk profile and chemotherapy dose response in acute myeloid leukemia: a study by the German Acute Myeloid Leukemia Cooperative Group. *J Clin Oncol*. 2009;27(1):61-9.
21. Liersch R, Müller-Tidow C, Berdel WE, Krug U. Prognostic factors for acute myeloid leukaemia in adults – biological significance and clinical use. *Br J Haematol*. 2014;165(1):17-38.
22. Döhner H, Estey E, Grimwade D, Amadori S, Appelbaum FR, Büchner T, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood*. 2017;129(4):424-47.
23. Heuser M, Ofran Y, Boissel N, Brunet Mauri S, Craddock C, Janssen J, et al. Acute myeloid leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2020;31(6):697-712.
24. Østgård LSG, Nørgaard JM, Sengeløv H, Severinsen M, Friis LS, Marcher CW, et al. Comorbidity and performance status in acute myeloid leukemia patients: a nation-wide population-based cohort study. *Leukemia*. 2015;29(3):548-55.
25. Röllig C, Bornhäuser M, Thiede C, Taube F, Kramer M, Mohr B, et al. Long-term prognosis of acute myeloid leukemia according to the new genetic risk classification of the European LeukemiaNet recommendations: evaluation of the proposed reporting system. *J Clin Oncol*. 2011;29(20):2758-65.
26. Döhner H, Dolnik A, Tang L, Seymour JF, Minden MD, Stone RM, et al. Cytogenetics and gene mutations influence survival in older patients with acute myeloid leukemia treated with azacitidine or conventional care. *Leukemia*. 2018;32(12):2546-57.
27. Klepin HD. Definition of Unfit for Standard Acute Myeloid Leukemia Therapy. *Curr Hematol Malig Rep*. 2016;11(6):537-44.
28. Quintás-Cardama A, Ravandi F, Liu-Dumlao T, Brandt M, Faderl S, Pierce S, et al. Epigenetic therapy is associated with similar survival compared with intensive chemotherapy in older patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia. *Blood*. 2012;120(24):4840-5.

29. Estey E. AML in older patients: are we making progress? *Best Pract Res Clin Haematol.* 2009;22(4):529-36.
30. Bloomfield CD, Estey E, Pleyer L, Schuh AC, Stein EM, Tallman MS, et al. Time to repeal and replace response criteria for acute myeloid leukemia? *Blood Rev.* 2018;32(5):416-25.
31. Röllig C, Beelen DW, Braess J, Greil R, Niederwieser D, Passweg J, et al. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Leitlinie – Akute Myeloische Leukämie (AML). 2019.
32. Vey N. Low-intensity regimens versus standard-intensity induction strategies in acute myeloid leukemia. *Ther Adv Hematol.* 2020;11:1-11.
33. AbbVie Inc. (AbbVie). Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use. Venetoclax (ABT-199) 2.7.3 Summary of Clinical Efficacy R&D/19/0254. 2020.
34. Jonas BA, Pollyea DA. How we use venetoclax with hypomethylating agents for the treatment of newly diagnosed patients with acute myeloid leukemia. *Leukemia.* 2019;33(12):2795-804.
35. Erba HP. Finding the optimal combination therapy for the treatment of newly diagnosed AML in older patients unfit for intensive therapy. *Leuk Res.* 2015;39(2):183-91.
36. EUnetHTA. Glasdegib in combination with low-dose cytarabine, for the treatment of newly diagnosed de novo or secondary acute myeloid leukaemia (AML) in adult patients who are not candidates for standard induction chemotherapy. Project ID: PTJA12. Version v1.0, 30. July. 2020.
37. Oran B, Weisdorf DJ. Survival for older patients with acute myeloid leukemia: a population-based study. *Haematologica.* 2012;97(12):1916-24.
38. Menzin J, Lang K, Earle CC, Kerney D, Mallick R. The outcomes and costs of acute myeloid leukemia among the elderly. *Arch Intern Med.* 2002;162(14):1597-603.
39. Lachowicz CA, Loghavi S, Kadia TM, Daver N, Borthakur G, Pemmaraju N, et al. Outcomes of older patients with NPM1-mutated AML: current treatments and the promise of venetoclax-based regimens. *Blood Advances.* 2020;4(7):1311-20.
40. Thein MS, Ershler WB, Jemal A, Yates JW, Baer MR. Outcome of older patients with acute myeloid leukemia. *Cancer.* 2013;119(15):2720-7.
41. Nagel G, Weber D, Fromm E, Erhardt S, Lübbert M, Fiedler W, et al. Epidemiological, genetic, and clinical characterization by age of newly diagnosed acute myeloid leukemia based on an academic population-based registry study (AMLSG BiO). *Ann Hematol.* 2017;96(12):1993-2003.
42. Estey E. Acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes in older patients. *J Clin Oncol.* 2007;25(14):1908-15.
43. 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):4422-9.
44. Kantarjian H, O'Brien S. Questions regarding frontline therapy of acute myeloid leukemia. *Cancer.* 2010;116(21):4896-901.
45. Dombret H, Seymour JF, Butrym A, Wierzbowska A, Selleslag D, Jang JH, et al. International phase 3 study of azacitidine vs conventional care regimens in older patients with newly diagnosed AML with >30% blasts. *Blood.* 2015;126(3):291-9.
46. 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;30(21):2670-7.
47. 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):1114-24.
  48. Ossenkoppele G, Löwenberg B. How I treat the older patient with acute myeloid leukemia. *Blood.* 2015;125(5):767-74.
  49. 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):562-9.
  50. Thomas X, Elhamri M, Heiblig M. Emerging pharmacotherapies for elderly acute myeloid leukemia patients. *Expert Rev Hematol.* 2020;13(6):619-43.
  51. Agarwal SK, Mangal N, Menon RM, Freise KJ, Salem AH. Response Rates as Predictors of Overall Survival: A Meta-Analysis of Acute Myeloid Leukemia Trials. *J Cancer.* 2017;8(9):1562-7.
  52. Platzbecker U, Fenaux P, Adès L, Giagounidis A, Santini V, van de Loosdrecht AA, et al. Proposals for revised IWG 2018 hematological response criteria in patients with MDS included in clinical trials. *Blood.* 2019;133(10):1020-30.
  53. Gavillet M, Noetzli J, Blum S, Duchosal MA, Spertini O, Lambert JF. Transfusion independence and survival in patients with acute myeloid leukemia treated with 5-azacytidine. *Haematologica.* 2012;97(12):1929-31.
  54. Buckstein R, Chodirker L, Geddes M, Zhu N, Christou G, Sabloff M, et al. Intermittent Transfusion Independence Is Associated with Improved Overall Survival in Patients with Transfusion Dependent MDS. *Blood.* 2019;134 (Supplement 1):5416.
  55. Ramos F, Thépot S, Pleyer L, Maurillo L, Itzykson R, Bargay J, et al. Azacitidine frontline therapy for unfit acute myeloid leukemia patients: clinical use and outcome prediction. *Leuk Res.* 2015;39(3):296-306.
  56. Stein EM, DiNardo CD, Pollyea DA, Schuh AC. Response Kinetics and Clinical Benefits of Nonintensive AML Therapies in the Absence of Morphologic Response. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2020;20(2):e66-e75.
  57. Lyons RM, Potluri J, Bui C, Choi ME, Ma E, Svensson A, et al. Treatment outcomes and healthcare resource utilization (HRU) among patients with acute myeloid leukemia (AML) ineligible for intensive chemotherapy in US community oncology setting. *J Clin Oncol.* 2020;38(15\_suppl):e19513-e.
  58. Bosshard R, O'Reilly K, Ralston S, Chadda S, Cork D. Systematic reviews of economic burden and health-related quality of life in patients with acute myeloid leukemia. *Cancer Treat Rev.* 2018;69:224-32.
  59. Merck Sharp & Dohme Corp. Complications of Transfusion. MSD Manual Professional Version. 2020. Verfügbar unter: <https://www.msdmanuals.com/en-gb/professional/hematology-and-oncology/transfusion-medicine/complications-of-transfusion?query=transfusion%20complications#>. [Zugriff am: 07.04.2021]
  60. Bui CN, Marshall T, Kamalakar R, Posadas T, Potluri J. Transfusion Requirements and Hospitalization during First Line Treatment Among Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia Patients Who Were Ineligible for Intensive Chemotherapy. Poster 904. *Blood.* 2018;132(Supplement 1):4849.

61. Döhner H, Weisdorf DJ, Bloomfield CD. Acute Myeloid Leukemia. *New Engl J Med.* 2015;373(12):1136-52.
62. Bogenberger JM, Delman D, Hansen N, Valdez R, Fauble V, Mesa RA, et al. Ex vivo activity of BCL-2 family inhibitors ABT-199 and ABT-737 combined with 5-azacytidine in myeloid malignancies. *Leuk Lymphoma.* 2015;56(1):226-9.
63. DiNardo CD, Jonas BA, Pullarkat V, Thirman MJ, Garcia JS, Wei AH, et al. Azacitidine and Venetoclax in Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med.* 2020;383(7):617-29.
64. Wei AH, Montesinos P, Ivanov V, DiNardo CD, Novak J, Laribi K, et al. Venetoclax plus LDAC for newly diagnosed AML ineligible for intensive chemotherapy: a phase 3 randomized placebo-controlled trial. *Blood.* 2020;135(24):2137-45.
65. Robert Koch-Institut (RKI). Krebs in Deutschland 2015/2016. 12. Ausgabe. 2019.
66. Statistisches Bundesamt (Destatis). Bevölkerung Deutschlands bis 2060 – Ergebnisse der 14. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung (Hauptvarianten 1 bis 9). 2019. Verfügbar unter: [https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Bevoelkerung/VorausberechnungBevoelkerung/BevoelkerungDeutschland2060\\_5124202159004.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Bevoelkerung/VorausberechnungBevoelkerung/BevoelkerungDeutschland2060_5124202159004.pdf?__blob=publicationFile). [Zugriff am: 07.04.2021]
67. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Gilteritinib (rezidierte oder refraktäre akute myeloische Leukämie) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V. 2020. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3453/2019-12-01\\_Bewertung-Therapiekosten-Patientenzahlen-IQWiG\\_Gilteritinib\\_D-503.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3453/2019-12-01_Bewertung-Therapiekosten-Patientenzahlen-IQWiG_Gilteritinib_D-503.pdf). [Zugriff am: 15.04.2021]
68. Robert Koch-Institut (RKI). Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD). Datenbankabfrage Leukämien (C91-C95) – Inzidenz. Datenstand: 16. März 2021. Verfügbar unter: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/Datenbankabfrage/datenbankabfrage\\_stufe2\\_form.html](https://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe2_form.html). [Zugriff am: 04.05.2021]
69. Astellas Pharma GmbH. Modul 3 A – Gilteritinib (Xospata™). Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidivierter oder refraktärer akuter myeloischer Leukämie (AML) und FLT3-Mutation. 2019.
70. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Decitabin – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V. 2013. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/downloads/92-975-162/Bewertung%20der%20Therapiekosten%20und%20Patientenzahlen%20IQWiG.pdf>. [Zugriff am: 15.04.2021]
71. Röllig C. Charakterisierung von Behandlungspfaden von Patienten mit AML außerhalb klinischer Studien, die nicht für eine intensive Therapie geeignet sind. Daten-Analyse aus dem SAL-AML-Register. 2021.
72. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln. KF21Bund. Stand: März 2021. Verfügbar unter: [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen\\_Daten/KF2021Bund\\_Maerz\\_2021.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2021Bund_Maerz_2021.pdf). [Zugriff am: 20.04.2021]
73. Novartis Pharma GmbH. Modul 3 A – Midostaurin (Rydapt®). Neu diagnostizierte akute myeloische Leukämie mit FLT3-Mutation. 2017.
74. Pfizer Pharma GmbH. Modul 3A – Gemtuzumab Ozogamicin (MYLOTARG®). Zur Anwendung für die Kombinationstherapie mit Daunorubicin und Cytarabin zur

- Behandlung von Patienten ab 15 Jahren mit nicht vorbehandelter, neu diagnostizierter CD33-positiver akuter myeloischer Leukämie, ausgenommen akuter Promyelozytenleukämie. 2018.
75. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Glasdegib (akute myeloische Leukämie) – Bewertung gemäß §35a Abs.1Satz11 SGB V. 2020. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4012/2020-08-15\\_Bewertung-Therapiekosten-Patientenzahlen-IQWiG\\_Glasdegib\\_D-565.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4012/2020-08-15_Bewertung-Therapiekosten-Patientenzahlen-IQWiG_Glasdegib_D-565.pdf). [Zugriff am: 15.04.2021]
76. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation Venclyxto® 10 mg/50 mg/100 mg Filmtabletten (Stand 05/2021) – Venetoclax. 2021.
77. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Kalkulation zu Patientenzahlen in der Zielpopulation von Venetoclax (Venclyxto®) zur Behandlung einer akuten myeloischen Leukämie. 2021.

### 3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

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

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

#### 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

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

Tabelle 3-12: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
<b>Venetoclax + Azacitidin</b>	Patienten mit neu diagnostizierter AML, die nicht für eine intensive Chemotherapie geeignet sind	<b>Venetoclax</b> <u>kontinuierlich</u> 400 mg, oral (= 4 Tabl. à 100 mg) 1 × täglich  Aufdosierung: <u>Tag 1:</u> 100 mg, oral (= 1 Tabl. à 100 mg) 1 × täglich, oral <u>Tag 2:</u> 200 mg, oral (= 2 Tabl. à 100 mg) 1 × täglich	1	365
		<b>Azacitidin</b> parenteral <sup>a</sup> <u>Zyklus 1 – 13 Tag 1 – 7:</u> 75 mg/m <sup>2</sup> KOF	13 Zyklen à 28 Tage	Zyklus 1 – 13: 7 Tage
<b>Venetoclax + Decitabin</b>	Patienten mit neu diagnostizierter AML, die nicht für eine intensive Chemotherapie geeignet sind	<b>Venetoclax</b> <u>kontinuierlich</u> 400 mg, oral (= 4 Tabl. à 100 mg) 1 × täglich  Aufdosierung: <u>Tag 1:</u> 100 mg, oral (= 1 Tabl. à 100 mg) 1 × täglich <u>Tag 2:</u> 200 mg, oral (= 2 Tabl. à 100 mg) 1 × täglich	1	365

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
		<b>Decitabin</b> parenteral <sup>a</sup> <u>Zyklus 1 – 13 Tag 1 – 5:</u> 20 mg/m <sup>2</sup> KOF	13 Zyklen à 28 Tage	Zyklus 1 – 13: 5 Tage
<b>ZVT</b>				
<b>Azacitidin</b>	Patienten mit neu diagnostizierter AML, die nicht für eine intensive Chemotherapie geeignet sind	<b>Azacitidin</b> parenteral <sup>a</sup> <u>Zyklus 1 – 13 Tag 1 – 7:</u> 75 mg/m <sup>2</sup> KOF	13 Zyklen à 28 Tage	Zyklus 1 – 13: 7 Tage
<b>Decitabin</b>	Patienten mit neu diagnostizierter AML, die nicht für eine intensive Chemotherapie geeignet sind	<b>Decitabin</b> parenteral <sup>a</sup> <u>Zyklus 1 – 13 Tag 1 – 5:</u> 20 mg/m <sup>2</sup> KOF	13 Zyklen à 28 Tage	Zyklus 1 – 13: 5 Tage
<b>LDAC<sup>b</sup></b>	Patienten mit neu diagnostizierter AML, die nicht für eine intensive Chemotherapie geeignet sind	<b>LDAC</b> parenteral <sup>a</sup> <u>Zyklus 1 – 13 Tag 1 – 10:</u> 20 mg/m <sup>2</sup> KOF	13 Zyklen à 28 Tage	Zyklus 1 – 13: 10 Tage
<p>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</p> <p>a: Im vorliegenden Anwendungsgebiet kann die parenterale Verabreichung je nach Wirkstoff intravenös und/oder subkutan erfolgen.</p> <p>b: Im vorliegenden Anwendungsgebiet wird Cytarabin in Form von LDAC eingesetzt.</p> <p>Die Berechnung der Zyklenanzahl erfolgte ungerundet in Microsoft Excel. Zur übersichtlicheren Darstellung werden hier jedoch nur vollständige Zyklen abgebildet.</p> <p>AML: Akute Myeloische Leukämie; KOF: Körperoberfläche; LDAC: Niedrigdosiertes Cytarabin; Tabl.: Tablette; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Quellen: Fachinformationen, Studienpublikationen</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen.

In Tabelle 3-12 wird auf die Behandlungsmodi der Therapien des zu bewertenden Arzneimittels und der ZVT eingegangen. Die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel Venetoclax in Kombination mit HMA sowie der betrachteten ZVT sollte bis zum Auftreten eines Progresses oder inakzeptabler Toxizität fortgeführt werden. In den Fachinformationen ist keine maximale Therapiedauer angegeben, weshalb für die Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr

angenommen wird, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich sein kann.

### **Zu bewertendes Arzneimittel**

Bei der Behandlung mit Venetoclax in Kombination mit HMA ist gemäß Fachinformation eine kontinuierliche Gabe vorgesehen, wobei Venetoclax einmal täglich oral verabreicht wird. Zu Beginn der Therapie wird die Dosis über einen Zeitraum von drei Tagen bis zur empfohlenen Tagesdosis erhöht (1).

### ***Behandlungsmodus Venetoclax + Azacitidin***

Venetoclax wird in Kombination mit Azacitidin gegeben.

Die Behandlung mit Venetoclax erfolgt kontinuierlich einmal täglich oral, wobei die Starttagesdosis über einen Zeitraum von drei Tagen schrittweise von 100 mg Venetoclax bis zur empfohlenen Tagesdosis von 400 mg Venetoclax erhöht wird (1):

- Tag 1: 100 mg Venetoclax/Tag
- Tag 2: 200 mg Venetoclax/Tag
- ab Tag 3 : 400 mg Venetoclax/Tag

Bei unerwünschten Ereignissen, wie beispielsweise bei Grad 4 Neutropenien oder Grad 4 Thrombozytopenien ist ggf. eine Dosismodifikation nötig. Weitere Informationen hierzu sind der Fachinformation zu entnehmen (1).

Azacitidin wird an den Tagen 1 – 7 des 28-tägigen Behandlungszyklus einmal täglich parenteral mit einer Dosierung von 75 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche (KOF) injiziert (1).

### ***Behandlungsmodus Venetoclax + Decitabin***

Venetoclax wird in Kombination mit Decitabin gegeben.

Die Behandlung mit Venetoclax erfolgt kontinuierlich einmal täglich oral, wobei die Startdosis über einen Zeitraum von drei Tagen schrittweise von 100 mg Venetoclax bis zur empfohlenen Tagesdosis von 400 mg Venetoclax erhöht wird (1):

- Tag 1: 100 mg Venetoclax/Tag
- Tag 2: 200 mg Venetoclax/Tag
- ab Tag 3: 400 mg Venetoclax/Tag

Bei unerwünschten Ereignissen, wie beispielsweise bei Grad 4 Neutropenien oder Grad 4 Thrombozytopenien ist ggf. eine Dosismodifikation nötig. Weitere Informationen hierzu sind der Fachinformation zu entnehmen (1).

Decitabin wird an den Tagen 1 – 5 des 28-tägigen Behandlungszyklus einmal täglich über eine Stunde parenteral mit einer Dosierung von 20 mg/m<sup>2</sup> KOF gegeben (1).

**ZVT*****Behandlungsmodus Azacitidin***

Bei der Behandlung mit Azacitidin ist ein 28-tägiger Behandlungszyklus vorgesehen. Dabei wird Azacitidin täglich über sieben Tage in einer Dosis von  $75 \text{ mg/m}^2$  KOF parenteral injiziert, gefolgt von einer Behandlungspause von 21 Tagen. Es wird ein Minimum von sechs Behandlungszyklen empfohlen, wobei die Behandlung so lange fortgesetzt werden sollte, wie der Patient davon profitiert, oder bis eine Progression der Erkrankung eintritt. Während der Behandlung sind die Patienten hinsichtlich des hämatologischen Ansprechens sowie der hämatologischen und renalen Toxizität zu überwachen. Möglicherweise ist eine Verschiebung des nächsten Zyklusbeginns oder eine Dosisreduktion gemäß Fachinformation notwendig (2).

***Behandlungsmodus Decitabin***

Bei der Behandlung mit Decitabin ist ein 28-tägiger Behandlungszyklus vorgesehen. Dabei wird Decitabin täglich über eine Stunde in einer Dosis von  $20 \text{ mg/m}^2$  KOF über fünf Tage parenteral gegeben. Eine tägliche Gesamttagesdosis in Höhe von  $20 \text{ mg/m}^2$  KOF sowie die Gesamtdosis von  $100 \text{ mg/m}^2$  KOF darf nicht überschritten werden. Es wird ein Minimum von vier Behandlungszyklen empfohlen, wobei die Behandlung unter Berücksichtigung des klinischen Ansprechens und der beobachteten Toxizität fortgesetzt werden sollte, solange kein offensichtlicher Progress vorliegt (3).

***Behandlungsmodus LDAC<sup>12</sup>***

Für die Behandlung mit LDAC ist in der Fachinformation kein festgelegtes Therapieschema für das Anwendungsgebiet aufgeführt. Die Dosisempfehlung erfolgt auf Basis des Körpergewichts ( $\text{mg/kg}$ ) oder der KOF ( $\text{mg/m}^2$ ) (4). Das Therapieschema ist laut Fachinformation der Fachliteratur zu entnehmen (5): LDAC wird dabei parenteral in einem 28-tägigen Behandlungszyklus einmal täglich von  $20 \text{ mg/m}^2$  KOF bzw. zweimal täglich  $20 \text{ mg}$  über zehn Tage verabreicht (6-10).

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 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 3-12). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

---

<sup>12</sup> Im vorliegenden Anwendungsgebiet wird Cytarabin in Form von LDAC eingesetzt.

Tabelle 3-13: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>			
<b>Venetoclax + Azacitidin</b>	Patienten mit neu diagnostizierter AML, die nicht für eine intensive Chemotherapie geeignet sind	<b>Venetoclax</b> <u>kontinuierlich</u> 400 mg, oral (= 4 Tabl. à 100 mg) 1 × täglich  Aufdosierung: <u>Tag 1:</u> 100 mg, oral (= 1 Tabl. à 100 mg) 1 × täglich, oral <u>Tag 2:</u> 200 mg, oral (= 2 Tabl. à 100 mg) 1 × täglich	365 Tage
		<b>Azacitidin</b> parenteral <sup>a</sup> <u>Zyklus 1 – 13 Tag 1 – 7:</u> 75 mg/m <sup>2</sup> KOF	92 Tage
<b>Venetoclax + Decitabin</b>	Patienten mit neu diagnostizierter AML, die nicht für eine intensive Chemotherapie geeignet sind	<b>Venetoclax</b> <u>kontinuierlich</u> 400 mg, oral (= 4 Tabl. à 100 mg) 1 × täglich  Aufdosierung: <u>Tag 1:</u> 100 mg, oral (= 1 Tabl. à 100 mg) 1 × täglich <u>Tag 2:</u> 200 mg, oral (= 2 Tabl. à 100 mg) 1 × täglich	365 Tage

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
		<b>Decitabin</b> parenteral <sup>a</sup> <u>Zyklus 1 – 13 Tag 1 – 5:</u> 20 mg/m <sup>2</sup> KOF	66 Tage
<b>ZVT</b>			
<b>Azacitidin</b>	Patienten mit neu diagnostizierter AML, die nicht für eine intensive Chemotherapie geeignet sind	<b>Azacitidin</b> parenteral <sup>a</sup> <u>Zyklus 1 – 13 Tag 1 – 7:</u> 75 mg/m <sup>2</sup> KOF	92 Tage
<b>Decitabin</b>	Patienten mit neu diagnostizierter AML, die nicht für eine intensive Chemotherapie geeignet sind	<b>Decitabin</b> parenteral <sup>a</sup> <u>Zyklus 1 – 13 Tag 1 – 5:</u> 20 mg/m <sup>2</sup> KOF	66 Tage
<b>LDAC<sup>b</sup></b>	Patienten mit neu diagnostizierter AML, die nicht für eine intensive Chemotherapie geeignet sind	<b>LDAC</b> parenteral <sup>a</sup> <u>Zyklus 1 – 13</u> <u>Tag 1 – 10:</u> 20 mg/m <sup>2</sup> KOF	131 Tage
<p>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</p> <p>a: Im vorliegenden Anwendungsgebiet kann die parenterale Verabreichung je nach Wirkstoff intravenös und/oder subkutan erfolgen.</p> <p>b: Im vorliegenden Anwendungsgebiet wird Cytarabin in Form von LDAC eingesetzt.</p> <p>AML: Akute Myeloische Leukämie; KOF: Körperoberfläche; LDAC: Niedrigdosiertes Cytarabin; Tabl.: Tablette; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Quellen: Fachinformationen, Behandlungsprotokolle von Leitlinien</p>			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-14: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
<b>Venetoclax + Azacitidin</b>	Patienten mit neu diagnostizierter AML, die nicht für eine intensive Chemotherapie geeignet sind	365	<b>Venetoclax</b> 1 × täglich, oral <u>Tag 1:</u> 100 mg <u>Tag 2:</u> 200 mg <u>ab Tag 3 :</u> 400 mg	145.500 mg
		92	<b>Azacitidin</b> parenteral <sup>a</sup> <u>Zyklus 1 – 13</u> <u>Tag 1 – 7:</u> 142,5 mg (75 mg/m <sup>2</sup> KOF)	13.110 mg
<b>Venetoclax + Decitabin</b>	Patienten mit neu diagnostizierter AML, die nicht für eine intensive Chemotherapie geeignet sind	365	<b>Venetoclax</b> 1 × täglich, oral <u>Tag 1:</u> 100 mg <u>Tag 2:</u> 200 mg <u>ab Tag 3:</u> 400 mg	145.500 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
		66	<b>Decitabin</b> parenteral <sup>a</sup> <u>Zyklus 1 – 13</u> <u>Tag 1 – 5:</u> 38 mg (20 mg/m <sup>2</sup> KOF)	2.508 mg
<b>ZVT</b>				
<b>Azacitidin</b>	Patienten mit neu diagnostizierter AML, die nicht für eine intensive Chemotherapie geeignet sind	92	<b>Azacitidin</b> parenteral <sup>a</sup> <u>Zyklus 1 – 13</u> <u>Tag 1 – 7:</u> 142,5 mg (75 mg/m <sup>2</sup> KOF)	13.110 mg
<b>Decitabin</b>	Patienten mit neu diagnostizierter AML, die nicht für eine intensive Chemotherapie geeignet sind	66	<b>Decitabin</b> parenteral <sup>a</sup> <u>Zyklus 1 – 13</u> <u>Tag 1 – 5:</u> 38 mg (20 mg/m <sup>2</sup> KOF)	2.508 mg
<b>LDAC<sup>b</sup></b>	Patienten mit neu diagnostizierter AML, die nicht für eine intensive Chemotherapie geeignet sind	131	<b>LDAC</b> parenteral <sup>a</sup> <u>Zyklus 1 – 13</u> <u>Tag 1 – 10:</u> 38 mg (20 mg/m <sup>2</sup> KOF)	4.978 mg
<p>a: Im vorliegenden Anwendungsgebiet kann die parenterale Verabreichung je nach Wirkstoff intravenös und/oder subkutan erfolgen.</p> <p>b: Im vorliegenden Anwendungsgebiet wird Cytarabin in Form von LDAC eingesetzt.</p> <p>Bei der Berechnung des Verbrauchs von Arzneimitteln, deren Dosierung sich auf die KOF oder das Körpergewicht bezieht, wurde Bezug genommen auf einen Standardpatienten mit einer Körpergröße von 172 cm und einem Körpergewicht von 77 kg. Die KOF wurde mithilfe der DuBois-Formel berechnet (<math>KOF (m^2) = 0,007184 \times \text{Körpergewicht (kg)}^{0,425} \times \text{Körpergröße (cm)}^{0,725}</math>). Daraus ergibt sich eine standardisierte KOF von 1,90 m<sup>2</sup> (11).</p> <p>AML: Akute Myeloische Leukämie; KOF: Körperoberfläche; LDAC: Niedrigdosiertes Cytarabin; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Quellen: Fachinformationen, Studienpublikationen, Mikrozensus</p>				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 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).*

### **Anmerkungen zum Verbrauch des zu bewertenden Arzneimittels**

Der durchschnittliche Verbrauch von Venetoclax in Kombination mit Azacitidin oder Decitabin wurde anhand der Angaben in der Fachinformation von Venetoclax berechnet (1).

Die Dosierung von Azacitidin und Decitabin bezieht sich auf die KOF des Patienten. Der Jahresdurchschnittsverbrauch in Tabelle 3-14 wurde anhand eines Standardpatienten mit einer Körpergröße von 172 cm und einem Körpergewicht von 77 kg ermittelt (11). Die KOF wurde mithilfe der DuBois-Formel berechnet:

$$\text{KOF (m}^2\text{)} = 0,007184 \times \text{Körpergewicht (kg)}^{0,425} \times \text{Körpergröße (cm)}^{0,725}$$

Daraus ergibt sich eine KOF von 1,90 m<sup>2</sup>.

### **Behandlungsmodus Venetoclax + Azacitidin**

Venetoclax wird kontinuierlich verabreicht. Zur Aufdosierung wird an Tag 1 der Behandlung eine Dosis von 100 mg, an Tag 2 von 200 mg und ab Tag 3 von 400 mg verabreicht. Daraus ergibt sich ein durchschnittlicher Jahresverbrauch von Venetoclax pro Patient von 145.500 mg.

Azacitidin wird für 13 Zyklen à 28 Tage verabreicht. In Zyklus 1 – 13 werden an den Tagen 1 – 7 jeweils 75 mg/m<sup>2</sup> KOF Azacitidin verabreicht. Unter Anwendung der eingangs ermittelten durchschnittlichen Körperoberfläche von 1,90 m<sup>2</sup> entspricht das 142,5 mg Azacitidin pro Tag. Damit ergeben sich 92 Behandlungstage à 142,5 mg Azacitidin und somit ein durchschnittlicher Jahresverbrauch von Azacitidin pro Patient von 13.110 mg.

### **Behandlungsmodus Venetoclax + Decitabin**

Venetoclax wird kontinuierlich verabreicht. Zur Aufdosierung wird an Tag 1 der Behandlung eine Dosis von 100 mg, an Tag 2 von 200 mg und ab Tag 3 von 400 mg verabreicht. Daraus ergibt sich ein durchschnittlicher Jahresverbrauch von Venetoclax pro Patient von 145.500 mg.

Decitabin wird für 13 Zyklen à 28 Tage verabreicht. In Zyklus 1 – 13 werden an den Tagen 1 – 5 jeweils 20 mg/m<sup>2</sup> KOF Decitabin verabreicht. Unter Anwendung der eingangs ermittelten durchschnittlichen Körperoberfläche von 1,90 m<sup>2</sup> entspricht das 38 mg Decitabin pro Tag. Damit ergeben sich 66 Behandlungstage à 38 mg Decitabin und somit ein durchschnittlicher Jahresverbrauch von Decitabin pro Patient von 2.508 mg.

### **Anmerkungen zum Verbrauch der Arzneimittel der ZVT**

Die Therapieschemata von Azacitidin und Decitabin wurden den entsprechenden Fachinformationen entnommen (2, 3). Für Cytarabin (LDAC) wird in Anlehnung an die Empfehlung der Fachinformation das Therapieschema für das vorliegende Anwendungsgebiet aus relevanten Publikationen entnommen (4, 5, 9, 12, 13).

Die Dosierung von Azacitidin, Decitabin und LDAC bezieht sich auf die KOF des Patienten. Der Jahresdurchschnittsverbrauch in Tabelle 3-14 wurde anhand eines Standardpatienten mit einer Körpergröße von 172 cm und einem KOF von 77 kg ermittelt (11). Die KOF wurde mithilfe der DuBois-Formel berechnet:

$$\text{KOF (m}^2\text{)} = 0,007184 \times \text{Körpergewicht (kg)}^{0,425} \times \text{Körpergröße (cm)}^{0,725}$$

Daraus ergibt sich eine KOF von 1,90 m<sup>2</sup>.

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

Geben Sie in Tabelle 3-15 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-15: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)			Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
<b>Venetoclax + Azacitidin</b>	<b>Venetoclax (Venclxyto<sup>®</sup>, AbbVie)</b>			
	100 mg 112 Filmtabletten	PZN: 12448817	5.926,03 €	5.924,26 € (5.926,03 – 0 – 1,77)
	<b>Azacitidin (VIDAZA<sup>®</sup>, Celgene)</b>			
1 × 100 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionssuspension	PZN: 2074310	481,34 €	420,05 € (481,34 – 59,52 – 1,77)	

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)			Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
<b>Venetoclax + Decitabin</b>	<b>Venetoclax (Venclxyto<sup>®</sup>, AbbVie)</b>			
	100 mg 112 Filmtabletten	PZN: 12448817	5.926,03 €	5.924,26 € (5.926,03 – 0 – 1,77)
	<b>Decitabin (Dacogen<sup>®</sup>, Janssen-Cilag)</b>			
	1 × 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	PZN: 9781192:	1.242,11 €	1.240,34 € (1.242,11 – 0 – 1,77)
<b>ZVT</b>				
<b>Azacitidin</b>	<b>Azacitidin (VIDAZA<sup>®</sup>, Celgene)</b>			
	1 × 100 mg Pulver zur Herstellung einer Injektions-suspension	PZN: 2074310	481,34 €	420,05 € (481,34 – 59,52 – 1,77)
<b>Decitabin</b>	<b>Decitabin (Dacogen<sup>®</sup>, Janssen-Cilag)</b>			
	1 × 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	PZN: 9781192:	1.242,11 €	1.240,34 € (1.242,11 – 0 – 1,77)
<b>LDAC<sup>a</sup></b>	<b>Cytarabin (ARA-cell<sup>®</sup>, STADApHarm)</b>			
	10 × 40 mg Injektionslösung/ Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	PZN: 6983009	35,07 €	32,16 € (35,07 – 1,14 – 1,77)
<p>a: Im vorliegenden Anwendungsgebiet wird Cytarabin in Form von LDAC eingesetzt.</p> <p>Kosten aus GKV-Perspektive ergeben sich durch Apothekenabgabepreis ggf. abzüglich Rabatt des pharmazeutischen Unternehmers (packungsspezifischer Betrag) und abzüglich Apothekenabschlag (1,77 Euro). Ein Abzug des Rabatts des pharmazeutischen Unternehmers entfällt für Venetoclax und Decitabin, da der Herstellerrabatt für diese Wirkstoffe abgelöst wurde.</p> <p>GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; LDAC: Niedrigdosiertes Cytarabin; PZN: Pharmazentralnummer; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Quelle: Lauer-Taxe (Stand 01. Juni 2021)</p>				

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

In Tabelle 3-15 wurden für die dort aufgeführten Arzneimittel die zweckmäßigsten und wirtschaftlichsten Packungsgrößen abgebildet. Die betrachteten Arzneimittel werden dauerhaft

gegeben ohne konkret zeitlich begrenzte Anwendung nach Fachinformation. Die Berechnung für Tabletten und Hartkapseln wurde auf Basis des günstigsten Preises pro Einheit ohne Berücksichtigung eines Verwurfs durchgeführt. Bei parenteral verabreichten Arzneimitteln wurde davon ausgegangen, dass angebrochene Packungen, die mehrere Einheiten enthalten, weiterverwendet werden können, nicht aber angebrochene Einheiten.

Die Kosten der einzelnen Arzneimittel wurden der Lauer-Taxe entnommen (Stand 01. Juni 2021).

Die Berechnung setzt sich aus den Angaben der Arzneimittelpreisverordnung (AMPreisV) vom 14. November 1980 (Bundesgesetzblatt (BGBl.) I S. 2.147), die zuletzt durch Artikel 6 des Gesetzes vom 09. Dezember 2020 (BGBl. I S. 2.870) geändert worden ist, zusammen (14). Zum Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers hinzugerechnet wurden der Großhandelsaufschlag, der Apothekenzuschlag sowie die gesetzlich vorgeschriebene Mehrwertsteuer von 19 %. Aus GKV-Perspektive wurden der Apothekenabschlag von 1,77 € (gemäß § 130 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)) und ggf. der Herstellerrabatt (gemäß § 130a SGB V) berücksichtigt und abgezogen. Bei Venetoclax und Decitabin entfällt der Abzug des Herstellerrabatts, da für diese Wirkstoffe der Herstellerrabatt abgelöst wurde.

### 3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

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

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede*

*zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.*

Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
<b>Venetoclax + Azacitidin</b>	Patienten mit neu diagnostizierter AML, die nicht für eine intensive Chemotherapie geeignet sind	Keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen		
<b>Venetoclax + Decitabin</b>	Patienten mit neu diagnostizierter AML, die nicht für eine intensive Chemotherapie geeignet sind	Keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen		
<b>ZVT</b>				
<b>Azacitidin</b>	Patienten mit neu diagnostizierter AML, die nicht für eine intensive Chemotherapie geeignet sind	Keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen		
<b>Decitabin</b>	Patienten mit neu diagnostizierter AML, die nicht für eine intensive Chemotherapie geeignet sind	Keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen		
<b>LDAC<sup>a</sup></b>	Patienten mit neu diagnostizierter AML, die nicht für eine intensive Chemotherapie geeignet sind	Keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen		
<p>a: Im vorliegenden Anwendungsgebiet wird Cytarabin in Form von LDAC eingesetzt.            AML: Akute Myeloische Leukämie; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; LDAC: Niedrigdosiertes Cytarabin; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie            Quellen: Fachinformationen</p>				

Tabelle 3-17: Sonstige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der sonstigen GKV-Leistung	Anzahl der sonstigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der sonstigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
<b>Venetoclax + Azacitidin</b>	Patienten mit neu diagnostizierter AML, die nicht für eine intensive Chemotherapie geeignet sind	<b>Venetoclax</b> --	--	--
		<b>Azacitidin</b> Kosten für die Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Lösung (Hilfstaxe)	<u>Zyklus 1 – 13:</u> 7 × pro Zyklus	92
<b>Venetoclax + Decitabin</b>	Patienten mit neu diagnostizierter AML, die nicht für eine intensive Chemotherapie geeignet sind	<b>Venetoclax</b> --	--	--
		<b>Decitabin</b> Kosten für die Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Lösung (Hilfstaxe)	<u>Zyklus 1 – 13:</u> 5 × pro Zyklus	66
<b>ZVT</b>				
<b>Azacitidin</b>	Patienten mit neu diagnostizierter AML, die nicht für eine intensive Chemotherapie geeignet sind	<b>Azacitidin</b> Kosten für die Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Lösung (Hilfstaxe)	<u>Zyklus 1 – 13:</u> 7 × pro Zyklus	92
<b>Decitabin</b>	Patienten mit neu diagnostizierter AML, die nicht für eine intensive Chemotherapie geeignet sind	<b>Decitabin</b> Kosten für die Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Lösung (Hilfstaxe)	<u>Zyklus 1 – 13:</u> 5 × pro Zyklus	66
<b>LDAC<sup>a</sup></b>	Patienten mit neu diagnostizierter AML, die nicht für eine intensive Chemotherapie geeignet sind	<b>LDAC</b> Kosten für die Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Lösung (Hilfstaxe)	<u>Zyklus 1 – 13:</u> 10 × pro Zyklus	131

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der sonstigen GKV-Leistung	Anzahl der sonstigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der sonstigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
<p>a: Im vorliegenden Anwendungsgebiet wird Cytarabin in Form von LDAC eingesetzt.  Die Berechnung der Zyklenanzahl erfolgte ungerundet in Microsoft Excel. Zur übersichtlicheren Darstellung werden hier jedoch nur vollständige Zyklen abgebildet.  AML: Akute Myeloische Leukämie; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; LDAC: Niedrigdosiertes Cytarabin; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie  Quellen: Fachinformationen, Hilfstaxe</p>				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.*

Zur Ermittlung der zusätzlichen GKV-Leistungen wurden die jeweiligen Fachinformationen der einzelnen Wirkstoffe herangezogen (1-3, 5). Die Angaben zu Behandlungsmodus und -dauer wurden Tabelle 3-12 entnommen. Für Kombinationstherapien wurden die zusätzlichen GKV-Leistungen pro Wirkstoff ermittelt.

#### **Venetoclax (1)**

- Die Leukozytenzahl soll vor Beginn der Behandlung  $< 25 \times 10^9/L$  sein und es kann eine Zytoreduktion vor der Behandlung erforderlich sein
- Hydratation und Prämedikation zur Prophylaxe von Hyperurikämie vor der ersten Behandlung sowie während der Aufdosierung
- Bestimmung der Blutwerte (Kalium, Harnsäure, Phosphat, Kalzium und Kreatinin) und Korrektur von vorbestehenden Auffälligkeiten vor Beginn der Behandlung
- Überwachung der Blutwerte hinsichtlich eines Tumorlysesyndroms vor der ersten Behandlung, 6 bis 8 Stunden nach jeder neuen Behandlung während der Aufdosierung und 24 Stunden nach Erreichen der finalen Dosierung

#### **Azacitidin (2)**

- Prämedikation mit Antiemetika gegen Übelkeit und Erbrechen
- Untersuchung der Leberfunktionswerte sowie Serumkreatinin und Serumbicarbonat zu Beginn der Therapie sowie vor jedem Behandlungszyklus
- Überwachung des großen Blutbildes zu Beginn der Therapie, vor jedem Behandlungszyklus sowie nach Bedarf

#### **Decitabin (3)**

- Bestimmung des Differenzialblutbildes einschließlich der Thrombozytenzahl in regelmäßigen Abständen sowie vor Beginn jedes Behandlungszyklus und bei klinischer Notwendigkeit

**Cytarabin (5)**

- Regelmäßige Kontrolle der Harnsäurewerte zur Überwachung hinsichtlich eines Tumorlysesyndroms
- Kontrolle der hämatologischen Parameter

Bezüglich der Kosten werden vom G-BA nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Ärztliche Behandlungskosten, Krankenhauskosten, ärztliche Honorarleistungen sowie Kosten, die für die Applikation des Arzneimittels, die Kontrolle des Behandlungserfolges bzw. des Krankheitsverlaufs sowie für Routineuntersuchungen anfallen, werden nicht berücksichtigt. Entsprechend sah der G-BA in den Beschlüssen zu Venetoclax als Monotherapie und in Kombination mit Rituximab in der Indikation der CLL keine zusätzlichen GKV-Kosten für die Therapie mit Venetoclax (15-17). Bei dem Nutzenbewertungsverfahren von Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab in der Indikation CLL führt der G-BA zusätzlich notwendige GKV-Leistungen für Obinutuzumab und Rituximab (jeweils Hepatitis-B-Tests zum Oberflächenantigenstatus und Antikörperstatus sowie Prämedikation) auf. Für Venetoclax selbst setzt der G-BA auch in diesem Verfahren keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an (18). Antiemetika als Prämedikation werden in der Anlage I zum Abschnitt F der Arzneimittelrichtlinie (Zugelassene Ausnahmen zum gesetzlichen Verordnungsaußchluss nach § 34 Abs. 1 Satz 2 SGB V (Over-the-Counter (OTC)-Übersicht)) nicht aufgeführt und sind daher nicht erstattungsfähig, weswegen sie bei der Berechnung der zusätzlichen GKV-Kosten nicht weiter berücksichtigt werden (19).

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-16 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
--	--
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung	

Tabelle 3-19: Sonstige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der sonstigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Kosten für die Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Lösung (Hilfstaxe)	81,00 €
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung Quelle: Hilfstaxe	

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

Die aktuellen Kosten der sonstigen notwendigen GKV-Leistungen bei Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel und der ZVT wurden in der Hilfstaxe (GKV-Spitzenverband) recherchiert (20).

*Geben Sie in Tabelle 3-20 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-16 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-18 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>			
<b>Venetoclax + Azacitidin</b>	Patienten mit neu diagnostizierter AML, die nicht für eine intensive Chemotherapie geeignet sind	<b>Venetoclax</b>	--
		<b>Azacitidin</b>	--
<b>Venetoclax + Decitabin</b>	Patienten mit neu diagnostizierter AML, die nicht für eine intensive Chemotherapie geeignet sind	<b>Venetoclax</b>	--
		<b>Decitabin</b>	--
<b>ZVT</b>			
<b>Azacitidin</b>	Patienten mit neu diagnostizierter AML, die nicht für eine intensive Chemotherapie geeignet sind	<b>Azacitidin</b>	--
<b>Decitabin</b>	Patienten mit neu diagnostizierter AML, die nicht für eine intensive Chemotherapie geeignet sind	<b>Decitabin</b>	--

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

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
LDAC <sup>a</sup>	Patienten mit neu diagnostizierter AML, die nicht für eine intensive Chemotherapie geeignet sind	LDAC --	--
<p>a: Im vorliegenden Anwendungsgebiet wird Cytarabin in Form von LDAC eingesetzt.            AML: Akute Myeloische Leukämie; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; LDAC: Niedrigdosiertes Cytarabin; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie</p>			

Tabelle 3-21: Sonstige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>			
<b>Venetoclax + Azacitidin</b>	Patienten mit neu diagnostizierter AML, die nicht für eine intensive Chemotherapie geeignet sind oder Patienten, die nicht für eine Standard-Induktionstherapie geeignet sind	<b>Venetoclax</b> --	--
		<b>Azacitidin</b> Kosten für die Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Lösung (Hilfstaxe)	7.452,00 €
<b>Venetoclax + Decitabin</b>	Patienten mit neu diagnostizierter AML, die nicht für eine intensive Chemotherapie geeignet sind	<b>Venetoclax</b> --	--
		<b>Decitabin</b> Kosten für die Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Lösung (Hilfstaxe)	5.346,00 €
<b>ZVT</b>			
<b>Azacitidin</b>	Patienten mit neu diagnostizierter AML, die nicht für eine intensive Chemotherapie geeignet sind	<b>Azacitidin</b> Kosten für die Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Lösung (Hilfstaxe)	7.452,00 €

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
<b>Decitabin</b>	Patienten mit neu diagnostizierter AML, die nicht für eine intensive Chemotherapie geeignet sind	<b>Decitabin</b> Kosten für die Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Lösung (Hilfstaxe)	5.346,00 €
<b>LDAC<sup>a</sup></b>	Patienten mit neu diagnostizierter AML, die nicht für eine intensive Chemotherapie geeignet sind	<b>LDAC</b> Kosten für die Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Lösung (Hilfstaxe)	10.611,00 €
a: Im vorliegenden Anwendungsgebiet wird Cytarabin in Form von LDAC eingesetzt. AML: Akute Myeloische Leukämie; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; LDAC: Niedrigdosiertes Cytarabin; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie			

### 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-22 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 dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-22: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
<b>Venetoclax + Azacitidin</b>	Patienten mit neu diagnostizierter AML, die nicht für eine intensive Chemotherapie geeignet sind	<b>Venetoclax</b> 76.962,48 € <b>Azacitidin</b> 77.289,20 € <b>Insgesamt</b> 154.251,68 €	--	<b>Venetoclax</b> -- € <b>Azacitidin</b> 7.452,00 € <b>Insgesamt</b> 7.452,00 €	161.703,68 €
<b>Venetoclax + Decitabin</b>	Patienten mit neu diagnostizierter AML, die nicht für eine intensive Chemotherapie geeignet sind	<b>Venetoclax</b> 76.962,48 € <b>Decitabin</b> 81.862,44 € <b>Insgesamt</b> 158.824,92 €	--	<b>Venetoclax</b> -- € <b>Decitabin</b> 5.346,00 € <b>Insgesamt</b> 5.346,00 €	164.170,92 €
<b>ZVT</b>					
<b>Azacitidin</b>	Patienten mit neu diagnostizierter AML, die nicht für eine intensive Chemotherapie geeignet sind	<b>Azacitidin</b> 77.289,20 €	--	7.452,00 €	84.741,20 €
<b>Decitabin</b>	Patienten mit neu diagnostizierter AML, die nicht für eine intensive Chemotherapie geeignet sind	<b>Decitabin</b> 81.862,44 €	--	5.346,00 €	87.208,44 €
<b>LDAC<sup>a</sup></b>	Patienten mit neu diagnostizierter AML, die nicht für eine intensive Chemotherapie geeignet sind	<b>LDAC</b> 421,30 €	--	10.611,00 €	11.032,30 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfntaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
a: Im vorliegenden Anwendungsgebiet wird Cytarabin in Form von LDAC eingesetzt. AML: Akute Myeloische Leukämie; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; LDAC: Niedrigdosiertes Cytarabin; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie					

### 3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

*Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Eine umfassende quantitative Einschätzung der zu erwartenden Versorgungsanteile von Venetoclax in Kombination mit HMA sowie eine Beurteilung zu deren Entwicklung ist nur schwer vorherzusagen, da hierbei vielfältige Einflussfaktoren berücksichtigt werden müssen. Aufgrund des dynamischen Marktumfeldes kann eine Abschätzung der erwarteten Versorgungsanteile und deren Einfluss auf die Jahrestherapiekosten derzeit nicht erfolgen. Der vorrangige Stellenwert der HMA zeigt sich durch das klinisch vorteilhafte Profil, eine entsprechende breite Therapieempfehlung in den Leitlinien und spiegelt sich in der klinischen Versorgungsrealität deutlich wider.

*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.*

Es ist grundsätzlich davon auszugehen, dass die Jahrestherapiekosten von Venetoclax in Kombination mit HMA geringer ausfallen werden als in Abschnitt 3.3.5 angegeben.

### 3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

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

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

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

Zur Berechnung der Kosten für die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel Venetoclax wurde die Fachinformation zu Venetoclax herangezogen. Für weitere Arzneimittel wurden die jeweiligen Fachinformationen sowie relevante Studienpublikationen verwendet. Aktuelle Preisinformationen wurden in der Lauer-Taxe (Stand 01. Juni 2021) und in der Hilfstaxe recherchiert (20). Zur Berechnung des Verbrauchs abhängig von Körpergewicht bzw. KOF wurde ein Durchschnittsgewicht von 77 kg und eine KOF von 1,90 m<sup>2</sup> (Mikrozensus 2017) herangezogen (11).

Die Berechnung der Kosten erfolgte in Microsoft Excel (21).

### 3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

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

1. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation Venclxyto<sup>®</sup> 10 mg/50 mg/100 mg Filmtabletten (Stand 05/2021) – Venetoclax. 2021.
2. Celgene Europe B.V. Fachinformation VIDAZA<sup>®</sup> 25 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Injektionssuspension (Stand 02/2021) – Azacitidin. 2021.
3. Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Dacogen<sup>®</sup> 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Stand 03/2019) – Decitabin. 2019.

4. Accord Healthcare Limited. Fachinformation Cytarabin Accord 100 mg/ml Injektions-/Infusionslösung (Stand 06/2018) – Cytarabin. 2018.
5. STADAPharm GmbH. Fachinformation ARA-cell 40 mg Injektion ARA-cell 100 mg Injektion (Stand 07/2017) – Cytarabin. 2017.
6. 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):1114-24.
7. Vey N. Low-intensity regimens versus standard-intensity induction strategies in acute myeloid leukemia. *Ther Adv Hematol*. 2020;11:1-11.
8. Heuser M, Ofran Y, Boissel N, Brunet Mauri S, Craddock C, Janssen J, et al. Acute myeloid leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2020;31(6):697-712.
9. Wei AH, Montesinos P, Ivanov V, DiNardo CD, Novak J, Laribi K, et al. Venetoclax plus LDAC for newly diagnosed AML ineligible for intensive chemotherapy: a phase 3 randomized placebo-controlled trial. *Blood*. 2020;135(24):2137-45.
10. Döhner H, Estey E, Grimwade D, Amadori S, Appelbaum FR, Büchner T, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood*. 2017;129(4):424-47.
11. Statistisches Bundesamt (Destatis). Mikrozensus – Fragen zur Gesundheit – Körpermaße der Bevölkerung 2017. 2018. Verfügbar unter: [https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publicationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publicationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.pdf?__blob=publicationFile). [Zugriff am: 07.04.2021]
12. Tallman MS, Pollyea DA, Altman JK, Appelbaum FR, Bhatt VR, Bixby D, et al. Acute Myeloid Leukemia, Version 3.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. 2021.
13. 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;30(21):2670-7.
14. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz (BMJV). Arzneimittelpreisverordnung vom 14. November 1980 (BGBl. I S. 2.147), die zuletzt durch Artikel 6 des Gesetzes vom 9. Dezember 2020 (BGBl. I S. 2.870) geändert worden ist (Arzneimittelpreisverordnung – AMPreisV). 2020. Verfügbar unter: <http://www.gesetze-im-internet.de/ampreisv/AMPreisV.pdf>. [Zugriff am: 03.05.2021]
15. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Venetoclax. 2017. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4425/2017-06-15\\_AM-RL-XII\\_Venetoclax\\_D-266\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4425/2017-06-15_AM-RL-XII_Venetoclax_D-266_TrG.pdf). [Zugriff am: 15.04.2021]
16. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Venetoclax (neues Anwendungsgebiet:

- chronische lymphatische Leukämie, Kombination mit Rituximab). 2019. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5747/2019-05-16\\_AM-RL-XII\\_Venetoclax\\_D-414\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5747/2019-05-16_AM-RL-XII_Venetoclax_D-414_TrG.pdf). [Zugriff am: 15.04.2021]
17. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Venetoclax (Neubewertung nach Aufhebung des Orphan-Drug-Status). 2019. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5748/2019-05-16\\_AM-RL-XII\\_Venetoclax\\_Aufhebung-Orphan\\_D-415\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5748/2019-05-16_AM-RL-XII_Venetoclax_Aufhebung-Orphan_D-415_TrG.pdf). [Zugriff am: 15.04.2021]
  18. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Venetoclax (neues Anwendungsgebiet: chronische lymphatische Leukämie, Erstlinie, in Kombination mit Obinutuzumab). 2020. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6933/2020-10-15\\_AM-RL-XII\\_Venetoclax\\_D-533\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6933/2020-10-15_AM-RL-XII_Venetoclax_D-533_TrG.pdf). [Zugriff am: 12.03.2021]
  19. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Anlage I zum Abschnitt F der Arzneimittel-Richtlinie. Gesetzliche Verordnungsausschlüsse in der Arzneimittelversorgung und zugelassene Ausnahmen. Zugelassene Ausnahmen zum gesetzlichen Verordnungsausschluss nach § 34 Abs.1 Satz 2 SGB V (OTC-Übersicht). 2021. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/83-691-654/AM-RL-I-OTC\\_2021-04-15.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/83-691-654/AM-RL-I-OTC_2021-04-15.pdf). [Zugriff am: 03.05.2021]
  20. GKV-Spitzenverband. Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen – Preisbildung für parenterale Lösungen. Stand 1. März 2020.
  21. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Preiskalkulation Dossier Venetoclax AML (Stand Lauer-Taxe: 01.06.2021). 2021.

### 3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

#### 3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

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

Die im Folgenden dargestellten Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung von Venetoclax sind der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Summary of Product Characteristics, SmPC) entnommen (1).

#### **Dosierung und Art der Anwendung (gemäß Abschnitt 4.2 der SmPC)**

Die Behandlung mit Venetoclax sollte von einem Arzt mit Erfahrung in der Anwendung von Arzneimitteln zur Behandlung von Krebserkrankungen eingeleitet und überwacht werden.

#### **Dosierung**

##### *Akute myeloische Leukämie*

Der empfohlene Dosierungsplan für Venetoclax (einschließlich Aufdosierung) ist in Tabelle 3-23 dargestellt.

Tabelle 3-23: Aufdosierungsschema bei Patienten mit AML

Tag	Tagesdosis von Venetoclax
1	100 mg
2	200 mg
3 und danach	400 mg
AML: Akute Myeloische Leukämie	

Azacitidin wird in einer Dosis von 75 mg/m<sup>2</sup> an Tag 1–7 eines jeden 28-Tage-Zyklus ab Tag 1 Zyklus 1 entweder intravenös oder subkutan gegeben.

Decitabin wird in einer Dosis von 20 mg/m<sup>2</sup> an Tag 1–5 eines jeden 28-Tage-Zyklus ab Tag 1 Zyklus 1 intravenös gegeben.

Die Venetoclax-Gabe kann bei Bedarf zur Behandlung hämatologischer Toxizitäten und zur Normalisierung der Blutwerte unterbrochen werden (siehe Tabelle 3-24).

Venetoclax wird in Kombination mit einer hypomethylierenden Substanz bis zu einer Krankheitsprogression oder inakzeptablen Toxizität weiter angewendet.

### *Vorbeugung eines Tumorlysesyndroms (TLS)*

Bei mit Venetoclax behandelten Patienten kann es zu einem TLS kommen. Spezifische Einzelheiten zur Behandlung je nach Krankheitsindikation sind dem entsprechenden Abschnitt unten zu entnehmen.

#### *Akute myeloische Leukämie*

Die tägliche Aufdosierung von Venetoclax mit Azacitidin oder Decitabin erfolgt über 3 Tage (siehe Tabelle 3-23).

Zur Prophylaxe sind die nachstehenden Maßnahmen durchzuführen:

Alle Patienten sollten vor Beginn der Behandlung mit Venetoclax eine Leukozytenzahl von  $< 25 \times 10^9/l$  aufweisen und vor der Behandlung kann eine Zytoreduktion erforderlich sein.

Vor der ersten Dosis und während der Aufdosierungsphase müssen alle Patienten eine angemessene Flüssigkeitszufuhr sowie antihyperurikämisch wirkende Substanzen erhalten.

Vor Einleitung der Behandlung mit Venetoclax sind die Blutwerte (Kalium, Harnsäure, Phosphat, Kalzium und Kreatinin) zu bestimmen und vorbestehende Auffälligkeiten entsprechend zu beheben.

Die blutchemischen Parameter sind vor der Dosisgabe, 6 bis 8 Stunden nach jeder neuen Dosis während der Aufdosierung sowie 24 Stunden nach Erreichen der Enddosis auf ein TLS hin zu überwachen.

Bei Patienten mit Risikofaktoren für ein TLS (z. B. zirkulierende Blasten, hohe Leukämiebelastung im Knochenmark, erhöhte Laktatdehydrogenase [LDH]-Werte vor der Behandlung oder eingeschränkte Nierenfunktion) sollten zusätzliche Maßnahmen in Betracht gezogen werden, einschließlich einer verstärkten Laborüberwachung und einer Verringerung der Venetoclax-Anfangsdosis.

### *Dosisanpassungen bei anderen Toxizitäten*

#### *Akute myeloische Leukämie*

Das Blutbild ist engmaschig zu überwachen, bis Zytopenien abgeklungen sind. Dosisanpassungen und Behandlungsunterbrechungen bei Zytopenien richten sich nach dem Remissionsstatus. Dosisanpassungen von Venetoclax bei Nebenwirkungen sind in Tabelle 3-24 aufgeführt.

Tabelle 3-24: Empfohlene Dosisanpassungen bei Nebenwirkungen bei AML

Nebenwirkung	Auftreten	Dosisanpassung
<b>Hämatologische Nebenwirkungen</b>		
Neutropenie Grad 4 (ANC < 500/ $\mu$ l) mit oder ohne Fieber oder Infektion; oder Thrombozytopenie Grad 4 (Thrombozytenzahl < $25 \times 10^3/\mu$ l)	Auftreten vor Erreichen einer Remission <sup>a</sup>	In den meisten Fällen kein Absetzen von Venetoclax in Kombination mit Azacitidin oder Decitabin vor Erreichen einer Remission aufgrund von Zytopenien
	Erstes Auftreten nach Erreichen einer Remission und mit einer Dauer von mindestens 7 Tagen	Verzögerung des folgenden Zyklus von Venetoclax in Kombination mit Azacitidin oder Decitabin und Überwachung der Blutwerte. Bei Neutropenie Anwendung von Granulozytenkolonie stimulierendem Faktor (G-CSF), wenn dies klinisch angezeigt ist. Nach Abklingen auf Grad 1 oder 2 Fortsetzen der Behandlung mit Venetoclax in derselben Dosis in Kombination mit Azacitidin oder Decitabin.
	Erneutes Auftreten in Zyklen nach Erreichen einer Remission und mit einer Dauer von 7 Tagen oder länger	Verzögerung des folgenden Zyklus von Venetoclax in Kombination mit Azacitidin oder Decitabin und Überwachung der Blutwerte. Bei Neutropenie Anwendung von G-CSF, wenn dies klinisch angezeigt ist. Nach Abklingen auf Grad 1 oder 2 Fortsetzen der Behandlung mit Venetoclax in derselben Dosis in Kombination mit Azacitidin oder Decitabin und Verkürzung der Dauer der Venetoclax-Gabe in jedem darauffolgenden Zyklus um 7 Tage, d. h. auf 21 statt 28 Tage. Weitere Informationen sind der Fachinformation zu Azacitidin zu entnehmen.
<b>Nicht hämatologische Nebenwirkungen</b>		
Nicht hämatologische Toxizitäten vom Grad 3 oder 4	Jegliches Auftreten	Unterbrechung der Behandlung mit Venetoclax, wenn die Toxizitäten nicht durch unterstützende Maßnahmen abklingen. Nach Abklingen auf Grad 1 oder den Basiswert Wiederaufnahme der Behandlung mit Venetoclax in derselben Dosis.
a: Untersuchung des Knochenmarks in Betracht ziehen. ANC: Absolute Neutrophilenzahl; G-CSF: Granulozytenkolonie stimulierender Faktor		

*Dosisanpassungen bei gleichzeitiger Behandlung mit CYP3A-Inhibitoren*

Die gleichzeitige Anwendung von Venetoclax mit starken oder mittelstarken CYP3A-Inhibitoren erhöht die Venetoclax-Exposition (d. h.  $C_{max}$  und AUC) und kann das Risiko eines TLS zu Beginn und während der Aufdosierungsphase und für andere Toxizitäten (siehe Abschnitt 4.5 der SmPC) erhöhen.

Muss ein CYP3A-Inhibitor angewendet werden, sind bei allen Patienten die in Tabelle 3-25 aufgeführten Empfehlungen zur Handhabung von Arzneimittelwechselwirkungen zu befolgen.

Die Patienten sollten engmaschiger auf Anzeichen von Toxizitäten überwacht werden, und es kann sein, dass die Dosis weiter angepasst werden muss. 2 bis 3 Tage nach Absetzen des Inhibitors sollte wieder dieselbe Dosis von Venetoclax wie vor Beginn der Behandlung mit dem CYP3A-Inhibitor verabreicht werden (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 4.5 der SmPC).

Tabelle 3-25: Management möglicher Venclyxto-Wechselwirkungen mit CYP3A-Inhibitoren

Inhibitor	Phase	CLL	AML
<b>Starker CYP3A-Inhibitor</b>	Behandlungsbeginn und Aufdosierungsphase	kontraindiziert	Tag 1 – 10 mg Tag 2 – 20 mg Tag 3 – 50 mg Tag 4 – 100 mg oder weniger
	Stabile Tagesdosis (nach der Aufdosierungsphase)	Reduzierung der Venclyxto-Dosis auf $\leq 100$ mg (oder um mindestens 75 %, wenn sie bereits aus anderen Gründen angepasst wurde)	
<b>Mittelstarker CYP3A-Inhibitor<sup>a</sup></b>	Alle	Reduktion der Venclyxto-Dosis um mindestens 50 %	

a: Vermeiden Sie bei Patienten mit CLL während des Behandlungsbeginns und der Aufdosierungsphase die gleichzeitige Anwendung von Venclyxto mit mittelstarken CYP3A-Inhibitoren. Erwägen Sie alternative medikamentöse Behandlungen oder reduzieren Sie die Venclyxto-Dosis wie in dieser Tabelle beschrieben.  
AML: Akute Myeloische Leukämie; CLL: Chronisch Lymphatische Leukämie; CYP3A: Cytochrom P450, Familie 3, Subfamilie A

### *Versäumte Einnahme*

Versäumt ein Patient die Einnahme einer Dosis von Venetoclax und sind nicht mehr als 8 Stunden seit dem Zeitpunkt der üblichen Einnahme vergangen, sollte der Patient die versäumte Dosis so bald wie möglich am selben Tag nachholen. Sind mehr als 8 Stunden seit dem Zeitpunkt der üblichen Einnahme vergangen, sollte der Patient die versäumte Dosis nicht mehr nachholen und am folgenden Tag wieder mit der Einnahme gemäß Dosierungsplan fortfahren.

Falls sich ein Patient nach der Einnahme erbricht, sollte an diesem Tag keine weitere Dosis eingenommen werden. Am folgenden Tag sollte mit der nächsten verordneten Dosis zum üblichen Zeitpunkt fortgefahren werden.

### *Besondere Patientengruppen*

#### *Ältere Patienten*

Bei älteren Patienten ( $\geq 65$  Jahre) ist keine spezifische Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.1 der SmPC).

#### *Nierenfunktionsstörung*

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ( $\text{CrCl} < 80$  ml/min) kann eine intensivere Prophylaxe und Überwachung erforderlich sein, um das TLS-Risiko zu Beginn und während der Aufdosierungsphase zu senken (siehe „Vorbeugung eines Tumorlysesyndroms“ oben).

Venetoclax ist nur dann an Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung ( $\text{CrCl} \geq 15 \text{ ml/min}$  und  $< 30 \text{ ml/min}$ ) zu verabreichen, wenn der Nutzen die Risiken überwiegt, und die Patienten sind aufgrund eines erhöhten TLS-Risikos engmaschig auf Anzeichen einer Toxizität zu überwachen (siehe Abschnitt 4.4 der SmPC).

Bei Patienten mit leichter, mittelschwerer oder schwerer Nierenfunktionsstörung ( $\text{CrCl} \geq 15 \text{ ml/min}$  und  $< 90 \text{ ml/min}$ ) ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2 der SmPC).

#### Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Leberfunktionsstörung wird keine Dosisanpassung empfohlen. Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung sind zu Beginn und während der Aufdosierungsphase engmaschiger auf Anzeichen einer Toxizität zu überwachen (siehe Abschnitt 4.8 der SmPC).

Bei Patienten mit einer schweren Leberfunktionsstörung wird während der gesamten Therapie eine Dosisreduktion von mindestens 50 % empfohlen (siehe Abschnitt 5.2 der SmPC). Diese Patienten sollten engmaschiger auf Anzeichen einer Toxizität hin überwacht werden (siehe Abschnitt 4.8 der SmPC).

#### Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Venetoclax bei Kindern im Alter von unter 18 Jahren sind nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

#### **Art der Anwendung**

Venclyxto-Filmtabletten sind zum Einnehmen. Die Patienten sind anzuweisen, die Tabletten im Ganzen mit Wasser jeden Tag jeweils ungefähr zur gleichen Zeit zu schlucken. Um das Risiko eines Wirksamkeitsverlusts zu vermeiden, sollten die Tabletten mit einer Mahlzeit eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2 der SmPC). Die Tabletten sollten vor dem Schlucken nicht zerkaut, zerbrochen oder aufgelöst werden.

Während der Aufdosierungsphase sollte Venetoclax morgens eingenommen werden, um die laborchemische Überwachung zu erleichtern.

Der Verzehr von Grapefruitprodukten, Bitterorangen und Sternfrüchten (Karambole) sollte während der Behandlung mit Venetoclax vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5 der SmPC).

#### **Gegenanzeigen (gemäß Abschnitt 4.3 der SmPC)**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der SmPC genannten sonstigen Bestandteile.

Bei allen Patienten: gleichzeitige Anwendung von Zubereitungen, die Johanniskraut enthalten (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5 der SmPC).

**Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung (gemäß Abschnitt 4.4 der SmPC)*****Tumorlysesyndrom***

Bei Patienten mit einer hohen Tumorlast trat unter der Behandlung mit Venetoclax ein Tumorlysesyndrom, einschließlich Todesfällen, auf (siehe Abschnitt 4.8 der SmPC).

Venetoclax kann zu einer raschen Verringerung der Tumorlast führen. Zu Beginn und während der Aufdosierungsphase besteht daher das Risiko eines Tumorlysesyndroms (TLS). Veränderungen der Elektrolytwerte, die auf ein TLS hindeuten und eine umgehende Behandlung erfordern, können bereits 6 bis 8 Stunden nach der ersten Dosis von Venetoclax und bei jeder Dosiserhöhung auftreten.

Das Risiko eines TLS besteht fortlaufend und basiert auf mehreren Faktoren, darunter auch Begleiterkrankungen. Bei Patienten mit einer hohen Tumorlast ist das TLS-Risiko bei Einleitung einer Behandlung mit Venetoclax erhöht. Das Risiko steigt im Falle einer eingeschränkten Nierenfunktion noch weiter. Die Patienten sollten auf ein mögliches Risiko hin untersucht werden und eine entsprechende TLS-Prophylaxe mit Flüssigkeitszufuhr und antiurikämisch wirkenden Substanzen erhalten. Die laborchemischen Blutwerte sollten überwacht und Auffälligkeiten umgehend behandelt werden. Falls nötig, sollte die Behandlung unterbrochen werden (siehe Abschnitt 4.2 der SmPC). Wenn das Gesamtrisiko steigt, sollten intensivere Maßnahmen (intravenöse Flüssigkeitszufuhr, häufige Überwachung, Hospitalisierung) eingeleitet werden. Die Anweisungen zur „Vorbeugung eines Tumorlysesyndroms“ sollten befolgt werden (siehe Abschnitt 4.2 der SmPC).

Die gleichzeitige Anwendung dieses Arzneimittels mit starken oder mittelstarken CYP3A-Inhibitoren erhöht die Venetoclax-Exposition und kann das Risiko eines TLS zu Beginn und während der Aufdosierungsphase erhöhen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.3 der SmPC). Auch Inhibitoren von P-gp oder BCRP können die Venetoclax-Exposition erhöhen (siehe Abschnitt 4.5 der SmPC).

***Neutropenie und Infektionen***

Bei Patienten mit AML bestehen vor Behandlungsbeginn häufig Neutropenien vom Grad 3 oder 4. Die Neutrophilenzahl kann sich unter Venetoclax in Kombination mit einer hypomethylierenden Substanz verschlechtern. Bei nachfolgenden Therapiezyklen kann erneut eine Neutropenie auftreten.

Das große Blutbild sollte während des Behandlungszeitraums überwacht werden. Bei Patienten mit schwerer Neutropenie werden Dosisunterbrechungen oder -senkungen empfohlen (siehe Abschnitt 4.2 der SmPC).

Schwerwiegende Infektionen, einschließlich Sepsis mit tödlichem Ausgang, wurden berichtet (siehe Abschnitt 4.8 der SmPC). Eine Überwachung hinsichtlich jeglicher Anzeichen und Symptome einer Infektion ist erforderlich. Beim Verdacht auf eine Infektion muss eine sofortige Behandlung erfolgen, einschließlich antimikrobieller Substanzen,

Dosisunterbrechung oder -reduzierung und ggf. Anwendung von Wachstumsfaktoren (z. B. G-CSF) (siehe Abschnitt 4.2 der SmPC).

### ***Impfung***

Die Sicherheit und Wirksamkeit einer Impfung mit attenuierten Lebendimpfstoffen während oder nach der Behandlung mit Venetoclax wurden nicht untersucht. Während und nach der Behandlung sollten keine Lebendimpfstoffe verabreicht werden, bis eine Erholung der B-Zellen eingetreten ist.

### ***CYP3A-Induktoren***

Die gleichzeitige Anwendung von CYP3A4-Induktoren kann zu einer verminderten Venetoclax-Exposition führen, sodass das Risiko einer mangelnden Wirksamkeit besteht. Die gleichzeitige Anwendung von starken oder mittelstarken CYP3A4-Induktoren sollte vermieden werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5 der SmPC).

### ***Frauen im gebärfähigen Alter***

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Anwendung von Venetoclax eine hoch zuverlässige Verhütungsmethode anwenden (siehe Abschnitt 4.6 der SmPC).

### **Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen (gemäß Abschnitt 4.5 der SmPC)**

Venetoclax wird in erster Linie durch CYP3A metabolisiert.

### ***Substanzen, die zu einer Veränderung der Plasmakonzentrationen von Venetoclax führen können***

#### ***CYP3A-Inhibitoren***

Die gleichzeitige Anwendung von 400 mg Ketoconazol, einem starken CYP3A-, P-gp- und BCRP-Inhibitor, einmal täglich über einen Zeitraum von 7 Tagen führte bei 11 Patienten zu einem Anstieg der  $C_{max}$  von Venetoclax auf das 2,3-Fache und der AUC auf das 6,4-Fache. Die gleichzeitige Anwendung von einmal täglich 50 mg Ritonavir, einem starken CYP3A- und P-gp-Inhibitor, über einen Zeitraum von 14 Tagen führte bei 6 gesunden Probanden zu einem Anstieg der  $C_{max}$  von Venetoclax auf das 2,4-Fache und der AUC auf das 7,9-Fache. Im Vergleich zu einer Monotherapie mit 400 mg Venetoclax führte die gleichzeitige Anwendung von 300 mg Posaconazol, einem starken CYP3A- und P-gp-Inhibitor, mit 50 mg bzw. 100 mg Venetoclax über einen Zeitraum von 7 Tagen bei 12 Patienten zu einem Anstieg der  $C_{max}$  von Venetoclax auf das 1,6-Fache bzw. 1,9-Fache und der AUC auf das 1,9-Fache bzw. 2,4-Fache. Die gleichzeitige Anwendung von Venetoclax mit anderen starken CYP3A4-Inhibitoren führt voraussichtlich zu einem durchschnittlichen Anstieg der Venetoclax-AUC um das 5,8- bis 7,8-Fache.

Wenn bei Patienten die gleichzeitige Anwendung von Venetoclax mit starken CYP3A-Inhibitoren (z. B. Itraconazol, Ketoconazol, Posaconazol, Voriconazol, Clarithromycin, Ritonavir) oder mittelstarken CYP3A-Inhibitoren (z. B. Ciprofloxacin, Diltiazem, Erythromycin, Fluconazol, Verapamil) erforderlich ist, ist Venetoclax gemäß Tabelle 3-25 zu

dosieren. Die Patienten sollten engmaschiger auf Anzeichen von Toxizitäten hin überwacht werden, und es kann notwendig sein, die Dosis weiter anzupassen. 2 bis 3 Tage nach Absetzen des Inhibitors sollte wieder dieselbe Dosis von Venetoclax wie vor Beginn der Behandlung mit dem CYP3A-Inhibitor verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.2 der SmPC).

Der Verzehr von Grapefruitprodukten, Bitterorangen und Sternfrüchten (Karambole) sollte während der Behandlung mit Venetoclax vermieden werden, da sie CYP3A-Inhibitoren enthalten.

#### *P-gp- und BCRP-Inhibitoren*

Venetoclax ist ein Substrat für P-gp und BCRP. Die gleichzeitige Anwendung einer Einmaldosis von 600 mg Rifampicin, eines P-gp-Inhibitors, bei 11 gesunden Probanden führte zu einem Anstieg der  $C_{\max}$  von Venetoclax um 106 % und der AUC um 78 %. Die gleichzeitige Verwendung von Venetoclax in Kombination mit P-gp- und BCRP-Inhibitoren sollte bei Therapiebeginn und während der Aufdosierungsphase vermieden werden. Sollte ein P-gp- und BCRP-Inhibitor angewendet werden müssen, sollten die Patienten engmaschig auf Anzeichen von Toxizitäten überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4 der SmPC).

#### *CYP3A-Induktoren*

Die gleichzeitige Anwendung von 600 mg Rifampicin, einem starken CYP3A-Induktor, einmal täglich über einen Zeitraum von 13 Tagen bei 10 gesunden Probanden führte zu einer Senkung der  $C_{\max}$  von Venetoclax um 42 % und der AUC um 71 %. Die gleichzeitige Anwendung von Venetoclax mit starken CYP3A-Induktoren (z. B. Carbamazepin, Phenytoin, Rifampicin) oder mittelstarken CYP3A-Induktoren (z. B. Bosentan, Efavirenz, Etravirin, Modafinil, Nafcillin) sollte vermieden werden. Es sollten alternative Behandlungen mit einer geringeren CYP3A-Induktion in Betracht gezogen werden. Zubereitungen mit Johanniskraut sind während der Behandlung mit Venetoclax kontraindiziert, da die Wirksamkeit herabgesetzt sein kann (siehe Abschnitt 4.3 der SmPC).

#### *Azithromycin*

In einer Arzneimittelwechselwirkungsstudie mit 12 gesunden Probanden verringerte die gleichzeitige Anwendung von 500 mg Azithromycin am ersten Tag, gefolgt von 250 mg Azithromycin einmal täglich über 4 Tage, die  $C_{\max}$  von Venetoclax um 25 % und die AUC um 35 %. Während kurzzeitiger gemeinsamer Anwendung von Azithromycin mit Venetoclax ist keine Dosisanpassung notwendig.

#### *Magensäurereduzierende Substanzen*

Auf Basis von populationsbezogenen pharmakokinetischen Analysen ist davon auszugehen, dass magensäurereduzierende Substanzen (z. B. Protonenpumpeninhibitoren,  $H_2$ -Rezeptor-Antagonisten, Antazida) die Bioverfügbarkeit von Venetoclax nicht beeinflussen.

#### *Gallensäure-Komplexbildner*

Die gleichzeitige Anwendung von Gallensäure-Komplexbildnern mit Venetoclax wird nicht empfohlen, da dies die Resorption von Venetoclax verringern kann. Wenn ein Gallensäure-

Komplexbildner gleichzeitig mit Venetoclax angewendet werden muss, sollte die Zusammenfassung der Merkmale (Fachinformation) des Gallensäure-Komplexbildners beachtet werden, um das Risiko für eine Wechselwirkung zu reduzieren. Venetoclax sollte mindestens 4 – 6 Stunden nach dem Komplexbildner angewendet werden.

### ***Substanzen, deren Plasmakonzentration durch Venetoclax verändert werden kann***

#### *Warfarin*

In einer mit drei gesunden Probanden durchgeführten Studie zur Untersuchung von Arzneimittelwechselwirkungen führte die Gabe einer Einzeldosis von 400 mg Venetoclax zusammen mit 5 mg Warfarin zu einem Anstieg der  $C_{\max}$  und der AUC von R-Warfarin und S-Warfarin um 18 % bis 28 %. Da Venetoclax nicht bis zum Steady State gegeben wurde, wird empfohlen, das internationale normalisierte Verhältnis (International Normalized Ratio, INR) bei Patienten, die Warfarin erhalten, engmaschig zu überwachen.

#### *Substrate von P-gp, BCRP und OATP1B1*

Venetoclax ist *in vitro* ein P-gp-, BCRP- und OATP1B1-Inhibitor. In einer Arzneimittelwechselwirkungsstudie führte die Anwendung einer Einzeldosis von 100 mg Venetoclax mit 0,5 mg Digoxin, einem P-gp-Substrat, zu einem Anstieg der Digoxin- $C_{\max}$  um 35 % und der Digoxin-AUC um 9 %. Die gleichzeitige Anwendung von P-gp- oder BCRP-Substraten mit geringer therapeutischer Breite (z. B. Digoxin, Dabigatran, Everolimus, Sirolimus) mit Venetoclax sollte vermieden werden.

Wenn ein P-gp- oder BCRP-Substrat mit geringer therapeutischer Breite erforderlich ist, sollte es vorsichtig angewendet werden. Bei einem oral anzuwendenden P-gp- oder BCRP-Substrat, das gegenüber einer Hemmung im Gastrointestinaltrakt empfindlich ist (z. B. Dabigatranetexilat), sollte die Anwendung zeitlich so lang wie möglich getrennt von der Anwendung von Venetoclax erfolgen, um eine mögliche Wechselwirkung zu minimieren.

Wenn ein Statin (OATP-Substrat) gleichzeitig mit Venetoclax angewendet wird, wird eine engmaschige Überwachung der mit dem Statin verbundenen Toxizität empfohlen.

### **Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit (gemäß Abschnitt 4.6 der SmPC)**

#### ***Frauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütung bei Frauen***

Frauen sollten während der Anwendung von Venclxyto und mindestens bis zu 30 Tage nach Behandlungsende nicht schwanger werden. Daher müssen Frauen im gebärfähigen Alter während der Anwendung von Venetoclax und bis zu 30 Tage nach der Behandlung hoch zuverlässige Verhütungsmethoden anwenden. Derzeit ist nicht bekannt, ob Venetoclax die Wirksamkeit hormoneller Kontrazeptiva verringert. Aus diesem Grund sollten Frauen, die hormonelle Kontrazeptiva anwenden, zusätzlich eine Barrieremethode einsetzen.

### ***Schwangerschaft***

Auf Basis von Untersuchungen zur embryonalen/fötalen Toxizität bei Tieren (siehe Abschnitt 5.3 der SmPC) kann Venetoclax bei Verabreichung an Schwangere zur Schädigung des Fötus führen.

Es liegen keine ausreichenden und gut kontrollierten Daten über die Anwendung von Venetoclax bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3 der SmPC). Die Anwendung von Venetoclax während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine hocheffektive Verhütung verwenden, wird nicht empfohlen.

### ***Stillzeit***

Es ist nicht bekannt, ob Venetoclax oder dessen Metaboliten in die Muttermilch übergehen.

Ein Risiko für das gestillte Kind kann nicht ausgeschlossen werden.

Das Stillen soll während der Behandlung mit Venclxyto unterbrochen werden.

### ***Fertilität***

Es liegen keine Daten zur Wirkung von Venetoclax auf die Fertilität beim Menschen vor. Auf Basis der testikulären Toxizität bei Hunden, bei klinisch relevanter Exposition, kann die männliche Fertilität durch die Behandlung mit Venetoclax beeinträchtigt werden (siehe Abschnitt 5.3 der SmPC). Vor Therapiebeginn kann bei einigen männlichen Patienten eine Beratung zur Spermakonservierung in Erwägung gezogen werden.

### **Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen (gemäß Abschnitt 4.7 der SmPC)**

Venclxyto hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Bei manchen Patienten, die Venetoclax anwendeten, wurden Fatigue und Schwindel beobachtet; dies ist zu berücksichtigen, wenn die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen eines Patienten beurteilt werden.

### **Überdosierung (gemäß Abschnitt 4.9 der SmPC)**

Ein spezielles Antidot für Venetoclax existiert nicht. Patienten, bei denen es zu einer Überdosierung kommt, sollten engmaschig überwacht werden und eine angemessene, unterstützende Behandlung erhalten. Während der Aufdosierungsphase sollte die Therapie unterbrochen werden und die Patienten sollten sorgfältig auf Anzeichen und Symptome eines TLS (Fieber, Schüttelfrost, Übelkeit, Erbrechen, Verwirrtheit, Kurzatmigkeit, Krampfanfälle, unregelmäßiger Herzschlag, dunkler oder trüber Urin, ungewohnte Müdigkeit, Muskel- oder Gelenkschmerzen, Bauchschmerzen und Blähungen) sowie anderer Toxizitäten überwacht werden (siehe Abschnitt 4.2 der SmPC). Aufgrund des großen Verteilungsvolumens und der hohen Eiweißbindung von Venetoclax ist es unwahrscheinlich, dass eine Dialyse zu einer signifikanten Entfernung von Venetoclax führt.

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

Für die Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen als die zuvor genannten. Die Zielpopulation und die Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen sind identisch.

### **3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen**

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

Die folgenden Informationen wurden Annex IIB (Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch) der SmPC von Venetoclax entnommen (1):

Arzneimittel, das der besonderen und eingeschränkten ärztlichen Verschreibung unterliegt (siehe Anhang I: SmPC, Abschnitt 4.2).

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

Für die Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen als die zuvor genannten. Die Zielpopulation und die Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen sind identisch.

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

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

Nicht zutreffend.

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

Für die Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen als die zuvor genannten. Die Zielpopulation und die Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen sind identisch.

### 3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

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

Die folgenden Angaben wurden dem Risk Management Plan (RMP) entnommen (2).

Tabelle 3-26: Risk Management Plan

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung
Tumorlysesyndrom (TLS)	<p><u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u>            Dosierung und Art der Anwendung, einschließlich prophylaktische Bestimmungsmethoden für TLS, sind in Abschnitt 4.2 der SmPC beschrieben.            Identifikation von Risikopatienten, Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für das Auftreten eines TLS sind in Abschnitt 4.4 der SmPC gelistet.            Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln sind in Abschnitt 4.5 der SmPC beschrieben.            Das TLS wird in Abschnitt 4.8 der SmPC beschrieben.</p> <p><u>Weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• verschreibungspflichtiges Medikament</li> <li>• Die Behandlung sollte durch einen Spezialisten eingeleitet und überwacht werden.</li> <li>• Verpackungsdesign und Beschriftung, um Einhaltung der Aufdosierungsphase zu erleichtern</li> <li>• Packungsgröße und Packungsbeilage</li> </ul>
Neutropenie	<p><u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u>            Dosierung und Art der Anwendung sind in Abschnitt 4.2 der SmPC beschrieben.            Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für das Auftreten einer Neutropenie sind in Abschnitt 4.4 der SmPC gelistet.            Neutropenie wird als sehr häufige Nebenwirkung in Abschnitt 4.8 der SmPC beschrieben.</p> <p><u>Weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• verschreibungspflichtiges Medikament</li> <li>• Die Behandlung sollte durch einen Spezialisten eingeleitet und überwacht werden.</li> <li>• Packungsbeilage</li> </ul>
Schwerwiegende Infektion	<p><u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u>            Dosierung und Art der Anwendung sind in Abschnitt 4.2 der SmPC beschrieben.            Unterstützende Maßnahmen bei Infektionen, die mit einer Neutropenie in Verbindung gebracht werden, werden in Abschnitt 4.4 der SmPC beschrieben.</p>

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p>Die beobachteten Infektionen und Befälle sind in Abschnitt 4.8 der SmPC tabellarisch dargestellt.</p> <p><u>Weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• verschreibungspflichtiges Medikament</li> <li>• Die Behandlung sollte durch einen Spezialisten eingeleitet und überwacht werden.</li> <li>• Packungsbeilage</li> </ul>
Embryonale/fötale Toxizität	<p><u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <p>Aussagen zur embryonalen/fötalen Toxizität befinden sich in Abschnitt 4.6 und Abschnitt 5.3 der SmPC. Aussagen zur Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit befinden sich in Abschnitt 4.6 der SmPC.</p> <p><u>Weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• verschreibungspflichtiges Medikament</li> <li>• Die Behandlung sollte durch einen Spezialisten eingeleitet und überwacht werden.</li> <li>• Packungsbeilage</li> </ul>
Medikationsfehler	<p><u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <p>Dosierung und Art der Anwendung sind in Abschnitt 4.2 der SmPC beschrieben.</p> <p>Aussagen zu Überdosierung befinden sich in Abschnitt 4.9 der SmPC.</p> <p><u>Weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• verschreibungspflichtiges Medikament</li> <li>• Die Behandlung sollte durch einen Spezialisten eingeleitet und überwacht werden.</li> <li>• Es werden nur 100 mg Tabletten abgegeben, um Medikationsfehler zu minimieren.</li> <li>• Beschriftung und Verpackungslayout (Primär- und äußere Verpackung) wurden entworfen, um Medikationsfehler zu minimieren.</li> <li>• Packungsgröße und Packungsbeilage</li> </ul>
Zweiter Primärtumor	<p><u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <p>keine</p> <p><u>Weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• verschreibungspflichtiges Medikament</li> <li>• Die Behandlung sollte durch einen Spezialisten eingeleitet und überwacht werden.</li> </ul>
Toxizität bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung	<p><u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <p>Dosierung und Art der Durchführung von Dosisanpassungen bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung sind in Abschnitt 4.2 der SmPC beschrieben.</p> <p>Pharmakokinetische Studienergebnisse in Bezug auf Leberfunktionsstörungen sind in Abschnitt 5.2 der SmPC beschrieben.</p> <p><u>Weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p>

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• verschreibungspflichtiges Medikament</li> <li>• Die Behandlung sollte durch einen Spezialisten eingeleitet und überwacht werden.</li> <li>• Packungsbeilage</li> </ul>
Sicherheit bei schweren Nierenfunktionsstörungen	<p><u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> Abschnitt 4.2 der SmPC informiert darüber, dass Wirksamkeit und Sicherheit in bestimmten Bevölkerungsgruppen noch nicht etabliert sind. Pharmakokinetische Studienergebnisse in Bezug auf Leberfunktionsstörungen sind in Abschnitt 5.2 der SmPC beschrieben.</p> <p><u>Weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• verschreibungspflichtiges Medikament</li> <li>• Die Behandlung sollte durch einen Spezialisten eingeleitet und überwacht werden.</li> <li>• Packungsbeilage</li> </ul>
SmPC: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels; TLS: Tumorlysesyndrom	

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

Für die Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen als die zuvor genannten. Die Zielpopulation und die Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen sind identisch.

### 3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

Über die in Abschnitt 3.4.1 aufgeführten qualitätssichernden Informationen zur Anwendung hinaus ergeben sich keine weiteren Anforderungen.

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

Für die Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen als die zuvor genannten. Die Zielpopulation und die Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen sind identisch.

**3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4**

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

Die Informationen wurden der SmPC und dem RMP zu Venetoclax entnommen (1, 2).

**3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4**

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

1. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Venclxyto<sup>®</sup> (Stand 05/2021) – Venetoclax. 2021.
2. AbbVie Inc. (AbbVie). Risk Management Plan. 2021.

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

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

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-27 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-27 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.*

Tabelle 3-27: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
1.	Zytoreduktion	[...] vor der Behandlung kann eine Zytoreduktion erforderlich sein. (Abschnitt 4.2 der SmPC, S. 6)	nein
2.	Flüssigkeitszufuhr	Vor der ersten Dosis und während der Aufdosierungsphase müssen alle Patienten eine angemessene Flüssigkeitszufuhr sowie antihyperurikämisch wirkende Substanzen erhalten. (Abschnitt 4.2 der SmPC, S. 6)	ja

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
		<p>Das Risiko eines TLS besteht fortlaufend und basiert auf mehreren Faktoren, darunter auch Begleiterkrankungen. Bei Patienten mit einer hohen Tumorlast ist das TLS-Risiko bei Einleitung einer Behandlung mit Venetoclax erhöht. Das Risiko steigt im Falle einer eingeschränkten Nierenfunktion noch weiter. Die Patienten sollten auf ein mögliches Risiko hin untersucht werden und eine entsprechende TLS-Prophylaxe mit Flüssigkeitszufuhr und antiurikämisch wirkenden Substanzen erhalten. [...]. Wenn das Gesamtrisiko steigt, sollten intensivere Maßnahmen (intravenöse Flüssigkeitszufuhr, häufige Überwachung, Hospitalisierung) eingeleitet werden. (Abschnitt 4.4 der SmPC, S. 10)</p>	
3.	Behandlung mit anti(hyper)urikämisch wirkenden Substanzen	<p>Vor der ersten Dosis und während der Aufdosierungsphase müssen alle Patienten eine angemessene Flüssigkeitszufuhr sowie antihyperurikämisch wirkende Substanzen erhalten. (Abschnitt 4.2 der SmPC, S. 6)</p> <p>Das Risiko eines TLS besteht fortlaufend und basiert auf mehreren Faktoren, darunter auch Begleiterkrankungen. Bei Patienten mit einer hohen Tumorlast ist das TLS-Risiko bei Einleitung einer Behandlung mit Venetoclax erhöht. Das Risiko steigt im Falle einer eingeschränkten Nierenfunktion noch weiter. Die Patienten sollten auf ein mögliches Risiko hin untersucht werden und eine entsprechende TLS-Prophylaxe mit Flüssigkeitszufuhr und antiurikämisch wirkenden Substanzen erhalten. (Abschnitt 4.4 der SmPC, S. 10)</p>	ja
4.	Bestimmung und Überwachung der Blutwerte	<p>Vor Einleitung der Behandlung mit Venetoclax sind die Blutwerte (Kalium, Harnsäure, Phosphat, Kalzium und Kreatinin) zu bestimmen und vorbestehende Auffälligkeiten entsprechend zu beheben. (Abschnitt 4.2 der SmPC, S. 6)</p>	ja

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
		<p>Die blutchemischen Parameter sind vor der Dosisgabe, 6 bis 8 Stunden nach jeder neuen Dosis während der Aufdosierung sowie 24 Stunden nach Erreichen der Enddosis auf ein TLS hin zu überwachen. (Abschnitt 4.2 der SmPC, S. 6)</p> <p>Bei Patienten mit Risikofaktoren für ein TLS (z. B. zirkulierende Blasten, hohe Leukämieast im Knochenmark, erhöhte Laktatdehydrogenase [LDH]-Werte vor der Behandlung oder eingeschränkte Nierenfunktion) sollten zusätzliche Maßnahmen in Betracht gezogen werden, einschließlich einer verstärkten Laborüberwachung und einer Verringerung der Venetoclax-Anfangsdosis. (Abschnitt 4.2 der SmPC, S. 6)</p> <p>Das Blutbild ist engmaschig zu überwachen, bis Zytopenien abgeklungen sind. (Abschnitt 4.2 der SmPC, S. 7)</p> <p>Das Risiko eines TLS besteht fortlaufend und basiert auf mehreren Faktoren, darunter auch Begleiterkrankungen. Bei Patienten mit einer hohen Tumorlast ist das TLS-Risiko bei Einleitung einer Behandlung mit Venetoclax erhöht. Das Risiko steigt im Falle einer eingeschränkten Nierenfunktion noch weiter. [...]. Die laborchemischen Blutwerte sollten überwacht und Auffälligkeiten umgehend behandelt werden. (Abschnitt 4.4 der SmPC, S. 10)</p>	

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
		<p>Bei Patienten mit AML bestehen vor Behandlungsbeginn häufig Neutropenien vom Grad 3 oder 4. Die Neutrophilenzahl kann sich unter Venetoclax in Kombination mit einer hypomethylierenden Substanz verschlechtern. Bei nachfolgenden Therapiezyklen kann erneut eine Neutropenie auftreten. Das große Blutbild sollte während des Behandlungszeitraums überwacht werden. Bei Patienten mit schwerer Neutropenie werden Dosisunterbrechungen oder -senkungen empfohlen (siehe Abschnitt 4.2) (Abschnitt 4.4 der SmPC, S. 10)</p> <p>Da Venetoclax nicht bis zum Steady State gegeben wurde, wird empfohlen, das internationale normalisierte Verhältnis (International Normalized Ratio, INR) bei Patienten, die Warfarin erhalten, engmaschig zu überwachen. (Abschnitt 4.5 der SmPC, S. 12)</p>	
5.	Überwachung auf Toxizitäten	<p>Muss ein CYP3A-Inhibitor angewendet werden, sind bei allen Patienten die in Tabelle 5 aufgeführten Empfehlungen zur Handhabung von Arzneimittelwechselwirkungen zu befolgen. Die Patienten sollten engmaschiger auf Anzeichen von Toxizitäten überwacht werden, und es kann sein, dass die Dosis weiter angepasst werden muss. (Abschnitt 4.2 der SmPC, S. 8)</p> <p>Venetoclax ist nur dann an Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (<math>\text{CrCl} \geq 15 \text{ ml/min}</math> und <math>&lt; 30 \text{ ml/min}</math>) zu verabreichen, wenn der Nutzen die Risiken überwiegt, und die Patienten sind aufgrund eines erhöhten TLS-Risikos engmaschig auf Anzeichen einer Toxizität zu überwachen (siehe Abschnitt 4.4). (Abschnitt 4.2 der SmPC, S. 9)</p>	ja

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
		<p>Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung sind zu Beginn und während der Aufdosierungsphase engmaschiger auf Anzeichen einer Toxizität zu überwachen (siehe Abschnitt 4.8). (Abschnitt 4.2 der SmPC, S. 9)</p> <p>Bei Patienten mit einer schweren Leberfunktionsstörung wird während der gesamten Therapie eine Dosisreduktion von mindestens 50 % empfohlen (siehe Abschnitt 5.2). Diese Patienten sollten engmaschiger auf Anzeichen einer Toxizität hin überwacht werden (siehe Abschnitt 4.8). (Abschnitt 4.2 der SmPC, S. 9)</p> <p>Wenn bei Patienten die gleichzeitige Anwendung von Venetoclax mit starken CYP3A-Inhibitoren (z. B. Itraconazol, Ketoconazol, Posaconazol, Voriconazol, Clarithromycin, Ritonavir) oder mittelstarken CYP3A-Inhibitoren (z. B. Ciprofloxacin, Diltiazem, Erythromycin, Fluconazol, Verapamil) erforderlich ist, ist Venetoclax gemäß Tabelle 5 zu dosieren. Die Patienten sollten engmaschiger auf Anzeichen von Toxizitäten hin überwacht werden, und es kann notwendig sein, die Dosis weiter anzupassen. (Abschnitt 4.5 der SmPC, S. 11)</p> <p>Sollte ein P-gp- und BCRP-Inhibitor angewendet werden müssen, sollten die Patienten engmaschig auf Anzeichen von Toxizitäten überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4). (Abschnitt 4.5 der SmPC, S. 11)</p> <p>Wenn ein Statin (OATP-Substrat) gleichzeitig mit Venetoclax angewendet wird, wird eine engmaschige Überwachung der mit dem Statin verbundenen Toxizität empfohlen. (Abschnitt 4.5 der SmPC, S. 12)</p>	

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
		<p>Patienten, bei denen es zu einer Überdosierung kommt, sollten engmaschig überwacht werden und eine angemessene, unterstützende Behandlung erhalten. Während der Aufdosierungsphase sollte die Therapie unterbrochen werden und die Patienten sollten sorgfältig auf Anzeichen und Symptome eines TLS (Fieber, Schüttelfrost, Übelkeit, Erbrechen, Verwirrtheit, Kurzatmigkeit, Krampfanfälle, unregelmäßiger Herzschlag, dunkler oder trüber Urin, ungewohnte Müdigkeit, Muskel- oder Gelenkschmerzen, Bauchschmerzen und Blähungen) sowie anderer Toxizitäten überwacht werden (siehe Abschnitt 4.2). (Abschnitt 4.9 der SmPC, S. 19-20)</p>	
6.	Hospitalisierung	<p>Das Risiko eines TLS besteht fortlaufend und basiert auf mehreren Faktoren, darunter auch Begleiterkrankungen. Bei Patienten mit einer hohen Tumorlast ist das TLS-Risiko bei Einleitung einer Behandlung mit Venetoclax erhöht. Das Risiko steigt im Falle einer eingeschränkten Nierenfunktion noch weiter. Die Patienten sollten auf ein mögliches Risiko hin untersucht werden [...]. Wenn das Gesamtrisiko steigt, sollten intensivere Maßnahmen (intravenöse Flüssigkeitszufuhr, häufige Überwachung, Hospitalisierung) eingeleitet werden. (Abschnitt 4.4 der SmPC, S. 10)</p>	ja
7.	Überwachung auf Infektionen	<p>Eine Überwachung hinsichtlich jeglicher Anzeichen und Symptome einer Infektion ist erforderlich. (Abschnitt 4.4 der SmPC, S. 10)</p>	ja
8.	Behandlung von Infektionen	<p>Beim Verdacht auf eine Infektion muss eine sofortige Behandlung erfolgen, einschließlich antimikrobieller Substanzen, Dosisunterbrechung oder -reduzierung und ggf. Anwendung von Wachstumsfaktoren (z. B. G-CSF) (siehe Abschnitt 4.2). (Abschnitt 4.4 der SmPC, S. 10)</p>	ja

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
9.	Beratung	Vor Therapiebeginn kann bei einigen männlichen Patienten eine Beratung zur Spermakonservierung in Erwägung gezogen werden. (Abschnitt 4.6 der SmPC, S. 13)	nein
<p>Quelle: SmPC zu Venetoclax (1)</p> <p>AML: Akute Myeloische Leukämie; BCRP: Brustkrebsresistenz-Protein; CrCl: Kreatinin-Clearance; CYP3A: Cytochrom P450, Familie 3, Subfamilie A; G-CSF: Granulozytenkolonie stimulierender Faktor; INR: International normalisiertes Verhältnis; LDH: Laktatdehydrogenase; OATP: Organo-Anion-Transporter; P-gp: P-Glykoprotein; SmPC: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels; TLS: Tumorlysesyndrom</p>			

*Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.*

Die Informationen wurden der Fachinformation zu Venetoclax mit dem Stand von Mai 2021 entnommen.

*Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-27, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-27 bei.*

Nicht zutreffend.

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

2021/Q2.

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

*Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen,*

*Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.*

Nicht zutreffend.

### **3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5**

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

1. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Venclyxto® (Stand 05/2021) – Venetoclax. 2021.