

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Ivosidenib (Tibsovo®)

Servier Deutschland GmbH

Modul 3 A

Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML) mit einer Isocitrat-Dehydrogenase-1 (IDH1)-R132-Mutation, die für eine Standard-Induktionschemotherapie nicht geeignet sind.

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

Stand 13.07.2023

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	3
Verzeichnis eigener Tabellen	4
Abbildungsverzeichnis	5
Abkürzungsverzeichnis	6
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	11
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	12
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	12
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	13
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	14
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	14
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	15
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	15
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	32
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	33
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation	38
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	40
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	41
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2	42
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	47
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	47
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	53
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	58
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	60
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	68
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	70
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	71
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3	72
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	74
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	74
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	85
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels	86
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	86
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	92
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	93
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4	93
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	93

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5 100

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	38
Tabelle 3-2: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)	40
Tabelle 3-3: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	48
Tabelle 3-4: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	52
Tabelle 3-5: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	53
Tabelle 3-6: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	58
Tabelle 3-7: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	61
Tabelle 3-8: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	66
Tabelle 3-9: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	67
Tabelle 3-10: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)	69
Tabelle 3-11: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind.....	94

Verzeichnis eigener Tabellen

	Seite
Tabelle 3-A: 2022 ELN-Risikostratifizierung nach genetischen Merkmalen bei Erstdiagnose ^a	21
Tabelle 3-B: Ansprechkriterien bei AML	22
Tabelle 3-C: FAB-Klassifikation nach Baum 2019; Bennett et al. 1976	25
Tabelle 3-D: WHO-Klassifikation akute myeloische Leukämie (AML)	25
Tabelle 3-E: Übersicht über wichtige epidemiologische Kennzahlen der Leukämien (C91 –C95) für das Jahr 2017 – 2019/2020 in Deutschland.....	33
Tabelle 3-F: Geschätzte Anzahl der Neuerkrankungen der AML bei Erwachsenen.....	36
Tabelle 3-G: Geschätzte Fallzahl der AML im Zeitraum 2023 – 2028.....	38
Tabelle 3-H: Herleitung der Zielpopulation von Ivosidenib im Anwendungsgebiet AML	39
Tabelle 3-I: Empfohlene Dosisanpassungen bei Nebenwirkungen	77
Tabelle 3-J: Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken	87
Tabelle 3-K: Laufende und geplante zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten.....	87
Tabelle 3-L: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung.....	88

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Schematische Darstellung der Hämatopoese (Eigene Darstellung nach Hugler 2022).....	17
Abbildung 2: Ansammlung von undifferenzierten myeloischen Vorläuferzellen im Knochenmark (Brandts et al. 2018).....	18
Abbildung 3: Altersspezifische Neuerkrankungen für Leukämien (C91 – C95) in Deutschland nach Geschlecht (Eigene Darstellung nach ZfKD 2022).....	34
Abbildung 4: Altersspezifische Neuerkrankungen für myeloische Leukämien (C92) in Deutschland nach Geschlecht (Eigene Darstellung nach ZfKD 2022).....	35

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
2-HG	2-Hydroxyglutarat
ABDA	Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände e. V.
ABDATA	Pharma-Daten-Service der Avoxa-Mediengruppe Deutscher Apotheker GmbH (ABDATA)
AG120	Ivosidenib
ALL	Akute lymphatische Leukämie
AML	Akute myeloische Leukämie
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AM-RL	Arzneimittel-Richtlinie
ANC	Absolute Neutrophilenzahl
APL	Akute promyelozytäre Leukämie
ASXL1	Additional Sex Combs-Like 1
AUC	Area under the curve
AVP	Apothekenverkaufspreis
BAnz	Bundesanzeiger
BCOR	BCL6 corepressor
BCR	Breakpoint Cluster Region Protein
BCR-ABL1	Breakpoint Cluster Region Protein - ABL proto-oncogene 1
BPDCN	Blastic Plasmacytoid Dendritic Cell Neoplasm
BSC	Bestmögliche unterstützende Behandlung (Best Supportive Care)
bZIP	Basic Leucine Zipper
CBF	Kernbindungsfaktor
CBFB-MYH11	Core-binding Factor Subunit-Beta Myosin-11
CD	Cluster of Differentiation
CEBPA	CCAAT/Enhancer-Binding Protein Alpha
CI	Konfidenzintervall
CLL	Chronisch lymphatische Leukämie
cm	Zentimeter
CML	Chronisch myeloische Leukämie
CMV	Cytomegalovirus
COMP	Committee for Orphan Medicinal Products

Abkürzung	Bedeutung
CR	Komplette Remission
CRh	CR mit teilweiser hämatologischer Erholung
CR _{MRD} -	CR mit teilweiser hämatologischer Erholung ohne minimale Resterkrankung
CRi	CR mit unvollständiger hämatologischer Erholung
CR _{iMRD} -	CR mit unvollständiger hämatologischer Erholung ohne minimale Resterkrankung
CR _{MRD} -	CR ohne minimale Resterkrankung
CT	Computertomographie
CYP	Cytochrome P450
DEK	DEK Proto-oncogene
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V.
DKFZ	Deutsches Krebsforschungszentrum
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EFS	Ereignisfreies Überleben
eGFR	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (Estimated Glomerular Filtration Rate)
EKG	Elektrokardiogramm
ELN	European LeukemiaNet
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur
EPAR	European Public Assessment Report
ESMO	European Society for Medical Oncology
EU	Europäische Union
EVII	Ecotropic Viral Integration Site 1
FAB	French-American-British
FLT3	Fms-like Tyrosine Kinase 3
g	Gramm
GATA2	GATA Binding Protein 2
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung

Abkürzung	Bedeutung
HCT-CI	Haemopoietic cell transplantation – specific comorbidity index
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HLA	Humane Leukozyten-Antigene
HMA	Hypomethylierende Substanz
HR	Hazard Ratio
ICD-10	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision
IDH	Isocitrat-Dehydrogenase
IDH1	Isocitrat-Dehydrogenase-1
IDH2	Isocitrat-Dehydrogenase-2
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITD	Interne Tandemduplikationen
IU	International Unit
JAK2	Janus kinase 2
KAT6A	K(lysine) Acetyltransferase 6A
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
KMT2A	Lysine Methyltransferase 2A
KOF	Körperoberfläche
L	Liter
LDAC	Niedrig dosiertes Cytarabin
m	Meter
m ²	Quadratmeter
MDS	Myelodysplastischen Syndromen
MECOM	MDS1 and EVI1 Complex Locus
MFC	Multiparameter-Durchflusszytometrie
mg	Milligramm
mIDH	Mutiertes IDH
MKL1	Megakaryoblastic Leukemia 1
ml	Milliliter
MLFS	Morphologischer leukämiefreier Zustand

Abkürzung	Bedeutung
MPO	Myeloperoxidase
MRD	Minimale Resterkrankung (Minimal residual disease)
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NPM1	Nucleophosmin 1
NUP98/214	Nucleoporin 98/214
OAT3	Organo-Anion-Transporter 3
OATP1B1/3	Organisches Anionen-transportierendes Polypeptid 1B1/3
OS	Gesamtüberleben
OTC	Over-the-Counter
PCR	Polymerase-Kettenreaktion (Polymerase chain reaction)
PD	Fortschreitende Krankheit (Progressive Disease)
PK	Pharmakokinetik
PML-RARA	Promyelocytic Leukemia/Retinoic Acid Receptor Alpha
PR	Partielle Remission
PTD	Partielle Tandemduplikation
PZN	Pharmazentralnummer
QTc	QT Intervall
RBM15	RNA Binding Motif Protein 15
RNA	Ribonukleinsäure
RKI	Robert Koch-Institut
RUNX1	Runt-Related Transcription Factor 1
RUNX1T1	RUNX1 Partner Transcriptional Co-Repressor 1
SGB	Sozialgesetzbuch
SRSF2	Serine And Arginine Rich Splicing Factor 2
STAG2	Stromal Antigen 2
tAML	Behandlungsbedingte AML
TCL1	T-Cell Leukemia/Lymphoma 1
TET2	Tet Methylcytosine Dioxygenase 2
TKD	Tyrosine Kinase Domain
TP53	Tumor Protein P53
U2AF1	U2 Small Nuclear RNA Auxiliary Factor 1
UGT	Uridindiphosphat-Glucuronosyltransferasen

Abkürzung	Bedeutung
WHO	World Health Organization
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.

Ivosidenib (Tibsovo®) ist in Kombination mit Azacitidin für die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML) mit einer Isocitrat-Dehydrogenase-1 (IDH1)-R132-Mutation, die für eine Standard-Induktionschemotherapie nicht geeignet sind, zugelassen (Servier Deutschland GmbH 2023). Die Bedingungen zur

Zulassung als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens, die in der Verordnung EG Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates der Europäischen Union (EU) hinterlegt sind, werden erfüllt. Hierdurch ist Ivosidenib als Medikament zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen (Europäische Kommission 2023), was zur Folge hat, dass das Erbringen eines Nachweises für einen medizinischen Zusatznutzen gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) gemäß § 35a Abs 1 Satz 11 1. Halbsatz Sozialgesetzbuch (SGB) V nicht erforderlich ist. Der medizinische Zusatznutzen gilt durch die Zulassung als belegt, sofern der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen (einschließlich Umsatzsteuer) innerhalb von zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 30 Millionen Euro nicht überschreitet. Servier legt im vorliegenden Dossier darüberhinausgehend vollständige Nachweise vor.

Für Ivosidenib liegt im betrachteten Anwendungsgebiet die multizentrische, zweiarmlige, randomisierte (1:1), doppelt-verblindete Zulassungsstudie der Phase 3 AGILE vor. In dieser Studie wird die Wirksamkeit, Sicherheit und der Einfluss auf die Lebensqualität von Ivosidenib + Azacitidin gegenüber Azacitidin-Monotherapie (Placebo + Azacitidin) bei erwachsenen Patienten mit neu diagnostizierter AML mit IDH1-R132-Mutation, die nicht für eine intensive Chemotherapie geeignet sind, verglichen.

Azacitidin-Monotherapie entspricht einer der vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) als zVT benannten Therapieoptionen.

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).

Ein Beratungsgespräch mit dem G-BA, zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ hat am 13. April 2022 stattgefunden (Beratungsanforderung 2022-B-019). Das Ergebnis des Beratungsgesprächs wurde seitens des G-BA in der finalen Niederschrift vom 24. Mai 2022 niedergelegt (G-BA 2022). Der G-BA hat für den Fall des Überschreitens der Umsatzschwelle folgende zweckmäßige Vergleichstherapien für Ivosidenib in Kombination mit Azacitidin im vorliegenden Anwendungsgebiet bestimmt (G-BA 2022):

- Azacitidin

oder

- Decitabin

oder

- Glasdegib in Kombination mit niedrig dosiertem Cytarabin
- oder
- Venetoclax in Kombination mit Azacitidin
- oder
- Venetoclax in Kombination mit Decitabin

Dabei kann der Zusatznutzen laut G-BA mittels Single-Komparator-Studie gegenüber einer der genannten Therapieoptionen abgeleitet werden. Servier erbringt den Nachweis des Zusatznutzen gegenüber 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 zu Abschnitt 3.1.2 beruhen auf der Fachinformation von Ivosidenib und der Niederschrift zum Beratungsgespräch mit dem G-BA.

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. Europäische Kommission 2023. *Durchführungsbeschluss der Kommission vom 4.5.2023 über die Genehmigung für das Inverkehrbringen des Humanarzneimittels für seltene Leiden "Tibsovo - Ivosidenib" gemäß der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates: C(2023)3129 (final)*. Verfügbar unter: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20230504158820/dec_158820_de.pdf, abgerufen am: 10.05.2023.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2022. *Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2022-B-019. Data on file.*
3. Servier Deutschland GmbH 2023. *Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) Tibsovo 250 mg Filmtabletten* Stand: Mai 2023.

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.

Hintergrund akute myeloische Leukämie

Unter dem Begriff Leukämie versteht man im Allgemeinen eine maligne Erkrankung des blutbildenden Systems. Leukämien werden nach Aggressivität des Krankheitsverlaufes (akut: aggressiver, schneller Verlauf; oder chronisch: milder, langsamer Verlauf) und nach dem betroffenen Zweig der Hämatopoese (myeloisch oder lymphatisch) eingeteilt. Die vier häufigsten Leukämie-Formen sind die akute myeloische Leukämie (AML), die chronisch myeloische Leukämie (CML), die akute lymphatische Leukämie (ALL) und die chronisch lymphatische Leukämie (CLL) (DKFZ 2020).

Bei den myeloischen Leukämien entarten Zelltypen des myeloischen Zweigs der Hämatopoese. Je nachdem in welchem Stadium der Differenzierung die Entartung stattfindet wird zwischen der chronischen und der akuten Form unterschieden. Bei der akuten Form der myeloischen Leukämie ist eine myeloische Vorläuferzelle im frühen Stadium der Differenzierung betroffen, wodurch die gesunde Hämatopoese stark eingeschränkt ist. Dem gegenüber ist bei der chronischen Form der Erkrankung ein weiter ausdifferenzierter Zelltyp betroffen, wodurch die gesunde Hämatopoese weniger drastisch eingeschränkt wird. Dementsprechend zeigen die

chronische Leukämien in der Regel einen langsameren und milderen Krankheitsverlauf, wohingegen eine akute Leukämie mit einer schnellen Entwicklung der Symptomatik und einem rapiden Fortschreiten einhergeht, weswegen eine effektive anti-leukämische Behandlung essentiell ist (Leukemia & Lymphoma Society 2019).

Die unterschiedlichen Leukämieformen sind in die Kodierungen C91 – C95 gemäß der aktuellen Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (ICD-10) eingeordnet. Die AML wird mit C92.0 kodiert.

In Deutschland wurde im Jahr 2018 bei 12.200 Personen eine Leukämie diagnostiziert, wobei etwa 4 % der Fälle Personen unter 15 Jahren betrafen. Das Risiko, an einer Leukämie zu erkranken, sinkt bis zum 30. Lebensjahr und steigt danach wieder an. Das durchschnittliche Erkrankungsalter bei Leukämien liegt bei über 70 Jahren, wobei bei der AML das mediane Erkrankungsalter bei 72 Jahren liegt (Kraywinkel und Spix 2017). Mit einer jährlichen Erkrankungsrate von ca. 3.000 Personen, ist die AML die häufigste Leukämieform bei Erwachsenen in Deutschland (Kouchkovsky und Abdul-Hay 2016; RKI 2021). Die Prognose hängt sowohl von krankheitsspezifischen als auch patientenspezifischen Faktoren ab. Einer der wichtigsten prognostischen Faktoren ist das Alter der Patienten. Kinder haben die besten Überlebensaussichten, wohingegen speziell ältere Patienten die ungünstigste Prognose aufweisen (RKI 2021).

Pathogenese

Die AML ist eine maligne Neoplasie der Myelopoese, die auf verschiedene chromosomale und genetische Veränderungen der myeloischen Vorläuferzellen zurückzuführen ist (DGHO 2022; Pelcovits und Niroula 2020).

Bei der gesunden Hämatopoese werden aus pluripotenten hämatopoetischen Stammzellen im Knochenmark zunächst myeloische und lymphatische Vorläuferzellen gebildet. Anschließend entwickeln sie sich zu funktionsfähigen Blutzellen fort. Aus den myeloischen Vorläuferzellen differenzieren sich Erythrozyten und Thrombozyten sowie Granulozyten und Monozyten, während aus den lymphatischen Vorläuferzellen Lymphozyten entstehen (siehe Abbildung 1) (Kompetenznetz Leukämien 2015a).

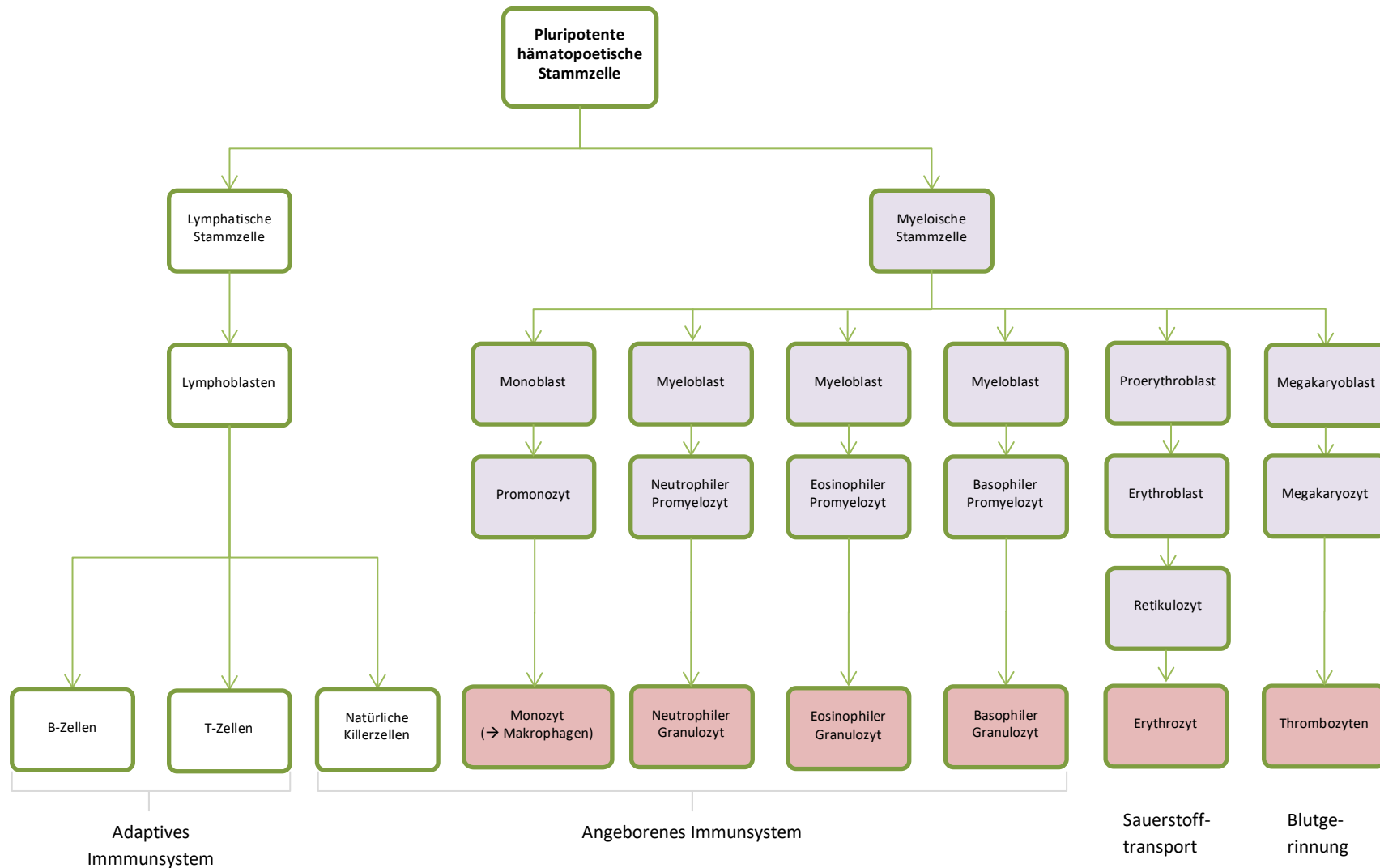


Abbildung 1: Schematische Darstellung der Hämatopoese (Eigene Darstellung nach Hugler 2022)

Ursprung der AML ist die pathologische Proliferation undifferenzierter myeloider Vorläuferzellen. Die Akkumulation dieser Vorläuferzellen verdrängt die gesunde Hämatopoese und führt zu den klinischen Konsequenzen der Neutropenie, Granulozytopenie, Thrombozytopenie und Anämie. Die undifferenzierten, leukämischen Blasten können außerhalb des Knochenmarks aufgrund der Blutzirkulation auch in anderen Organen (Lymphknoten, Leber, Milz, Zentralnervensystem, Haut und Knochen) nachgewiesen werden (DGHO 2022).

Die steigende Belastung des Knochenmarks und peripheren Bluts mit Blasten, bzw. der verdrängende Effekt auf die Hämatopoese und das Eindringen in andere Gewebe, führt zum klinischen Bild der AML. Unbehandelt versterben die Patienten innerhalb weniger Wochen (DGHO 2022).

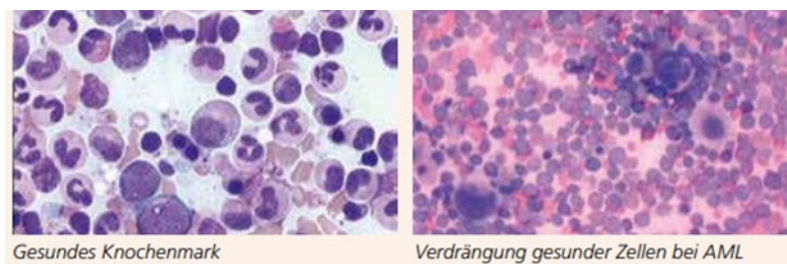


Abbildung 2: Ansammlung von undifferenzierten myeloischen Vorläuferzellen im Knochenmark (Brandts et al. 2018)

Der AML liegen komplexe und heterogene genetische Abnormalitäten zugrunde. Neben chromosomalen Aberrationen spielen somatische genetische Veränderungen eine Schlüsselrolle bei der Entstehung einer AML (DGHO 2022; RKI 2021).

Zu den häufigsten somatischen Mutationen zählen Veränderungen in den Genen *flt3*, *npm1* und *dnmt3a*, *idh1* und *idh2*. Bei bis zu 16 % der AML-Patienten liegt eine Mutation des *idh1*-Gens vor. (Bullinger et al. 2017; Cerchione et al. 2021; DGHO 2022; Middeke et al. 2022; Pirozzi und Yan 2021). Typischerweise ist bei einem Patienten mehr als nur eine Driver-Mutation zu finden (Bullinger et al. 2017; Issa und DiNardo 2021), welche ursächlich für die pathologische Proliferation der myeloischen Zellen ist. Einige der genetischen Veränderungen haben darüber hinaus direkten Einfluss auf die Prognose und Behandlungsstrategien der AML (Issa und DiNardo 2021).

Risikofaktoren

Die genaue Ursache der zytogenetischen Veränderungen ist nicht bekannt. Allgemein können zur Entwicklung einer akuten Leukämie neben Umwelteinflüssen auch Lebensstilfaktoren beitragen (RKI 2021).

Zu den bekannten Risikofaktoren für das Auftreten einer AML zählen die Exposition gegenüber radioaktiver Strahlung, Benzolen, Tabak, Mineralölprodukten, Farben, Ethylenoxiden, Herbiziden und Pestiziden (DGHO 2022). Ebenso können therapieassoziierte AML infolge vorangegangener Behandlungen mit Radiotherapeutika oder Zytostatika, üblicherweise Alkylantien

und Topoisomerase-II-Hemmer, mehrere Jahre nach Anwendung auftreten (DGHO 2022; RKI 2021).

Des Weiteren gibt es nicht selten einen Zusammenhang mit Vorerkrankungen des Knochenmarks, wie dem myelodysplastischen Syndrom (MDS), MDS-typische Morphologie bzw. Zytopenetik (DGHO 2022) oder genetische Erkrankungen wie Trisomie 21 (Brandts et al. 2018; RKI 2021).

Ferner ist eine sogenannte altersassoziierte klonale Hämatopoese von unbestimmtem Potential (CHIP) ein weiterer Risikofaktor für die Entstehung einer AML. Sie weist somatische Mutationen in Blut- oder Knochenmarkszellen nach, erfüllt aber keine weiteren Kriterien für eine hämatologische Neoplasie. Jedoch beträgt die Transformationsrate zur hämatologischen Neoplasie bis zu 1 % im Jahr (Heuser et al. 2016). Am häufigsten betroffen sind die Gene *dnmt3a*, *tet2*, *srsf2*, *asx11*, *tp53*, *u2af1*, *jak2*, *runx1* und *idh2* (DGHO 2022).

Klinisches Bild

Die Symptomatik einer AML, die sich innerhalb weniger Wochen bis Monate entwickeln kann, ist häufig unspezifisch und damit oft nicht eindeutig zuordenbar. Zu Beginn kann die Erkrankung asymptomatisch verlaufen, sodass sie teils erst bei einer routinemäßigen Untersuchung erkannt wird.

Die klinischen Konsequenzen der Depletion gesunder Blutzellen belaufen sich auf die Symptome des Mangels an Erythrozyten, Thrombozyten und Granulozyten. Da neutrophile Granulozyten als Teil des zellulären Immunsystems eine der wichtigsten primären Abwehrmechanismen darstellen, ist das Infektionsrisiko bei einer Neutropenie stark erhöht, weswegen systemische Mykosen und bakterielle Infektionen auftreten können (Bochennek et al. 2021). Dyspnoe, Fatigue, Leistungsminderung stellen Anzeichen einer Anämie dar, während bei einer Thrombozytopenie die Blutungsneigung erhöht ist und in Form von Petechien, Ekchymosen, Menorrhagie oder Epistaxis auftritt (DGHO 2022).

Durch eine zunehmende hämatopoetische Insuffizienz infolge der blastären Knochenmarkinfiltration sowie durch unspezifische Allgemeinsymptome geprägt, ist das klinische Erscheinungsbild der AML sehr variabel. Üblicherweise entstehen die Symptome durch eine vorliegende Zytopenie und zusätzlich durch die Infiltration des peripheren Gewebes. Letzteres kann zur Vergrößerung von Leber und Milz, dessen Folgen Bauchschmerzen und Appetitlosigkeit beinhalten, sowie zu Knochen- und Gelenkschmerzen führen (Brandts et al. 2018).

Darüber hinaus entwickelt sich häufig durch eine Überproduktion von Blasten eine Leukozytose, die eine Leukostase mit Hypoxie, neurologischen Symptomen, retinalen Einblutungen und pulmonalen Verschattungen mit sich bringen kann (DGHO 2022).

Da alle Symptome auch bei anderen, vergleichsweise harmlosen Erkrankungen auftreten, ist eine schnelle Differentialdiagnostik wichtig (DGHO 2022).

Prognostische Faktoren

Die prognostischen Faktoren der AML können unterteilt werden in solche, die mit den Patientenmerkmalen und dem allgemeinen Gesundheitszustand zusammenhängen (patientenspezifische Faktoren), und solche, die sich aus den besonderen Merkmalen der AML (krankheitsspezifische Faktoren) ergeben (DGHO 2022). Zu den Wichtigsten Prognosefaktoren zählen das Alter und molekulare bzw. zytogenetische Veränderungen (DGHO 2022).

Obwohl die Fortschritte in der Behandlung von AML bei jüngeren Patienten zu signifikanten Verbesserungen der Prognose geführt haben, bleibt die Prognose bei älteren Patienten, die die Mehrzahl der Neuerkrankungen ausmachen, äußerst ungünstig. In Hinblick auf die Langzeitüberlebenswahrscheinlichkeit zeigte sich bei der Auswertung von 27 Studien mit insgesamt 18.309 Patienten, dass Patienten über 60 Jahren eine deutlich schlechtere Prognose aufweisen als Patienten unter 60 Jahren (Hao et al. 2022).

Die relative 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit bei AML-Patienten zwischen 15 und 34 Jahren beträgt 60,2 %, bei Patienten zwischen 35 und 54 Jahren 52,7 %, bei Patienten zwischen 55 und 64 Jahren 34,3 %, bei Patienten zwischen 65 und 74 Jahren 15,8 % und bei allen über 75 Jahren nur noch 4,6 % (Kraywinkel und Spix 2017). Höheres Alter ist somit ein negativer Prognosefaktor, der mit einer geringeren Wahrscheinlichkeit einer kompletten Remission (CR), eines krankheitsfreien Überlebens, rezidivfreien Überleben und Gesamtüberlebens (OS) sowie mit höheren Raten an behandlungsbedingter Sterblichkeit, resistenter Krankheit und Rückfällen im Vergleich zu gleichwertig behandelten jüngeren Patienten einhergeht (Pollyea et al. 2011). Der Performance Status, der allgemeine Gesundheitszustand und zusätzliche Komorbiditäten beeinflussen die Prognose bei Älteren zusätzlich negativ (Cortes und Mehta 2021; Juliusson et al. 2009).

Die molekularen bzw. zytogenetischen Veränderungen werden nach der European LeukemiaNet (ELN)-Klassifikation von 2022 in die Gruppen „günstig“, „intermediär“ und „ungünstig“ eingeteilt (siehe Tabelle 3-A, Döhner et al. 2022). Zu den „günstigen“ Risikofaktoren gehören beispielsweise mutiertes Nucleophosmin 1 (NPM1) ohne Fms-like Tyrosine Kinase 3 - Interne Tandemduplikationen (FLT3-ITD) oder Basic Leucine Zipper (bZIP) in-frame mutiertes CCAAT/Enhancer-Binding Protein Alpha (CEBPA). Unter die Kategorie „intermediär“ fallen Aberrationen wie z. B. Wildtyp NPM1 mit FLT3-ITD aber auch zytogenetische und/oder molekulare Anomalien, die nicht als günstig oder ungünstig eingestuft werden können. Runt-Related Rranscription Factor 1 (RUNX1)-Mutationen treten in Verbindung mit ungünstigen Merkmalen auf, wie z. B. höherem Alter, einer vorangegangenen myeloischen Störung und gleichzeitigen Genmutationen (z. B. Serine And Arginine Rich Splicing Factor 2 [SRSF2], ASXL1) und identifizieren Patienten mit schlechter Prognose. Ebenso sind ASXL1-Mutationen häufiger bei älteren Patienten vorzufinden und mit einem schlechteren Überleben verbunden. Tumor Protein P53 (TP53)-Mutationen sind mit einem komplexen Karyotyp, einem monosomalen Karyotyp und spezifischen chromosomalen Aneuploidien (z. B. -5/5q-, -7/7q-) assoziiert und sagen ebenso eine sehr schlechte Prognose voraus. TP53-Mutation und komplexer Karyotyp stellen das schlechteste Ergebnis im Gesamtüberleben dar (Sargas et al. 2023).

Welchen prognostischen Einfluss eine Isocitrat-Dehydrogenase (IDH)-Mutation im Kontext der AML hat, ist nach wie vor in Diskussion und die aktuelle Evidenz ermöglicht keine Einteilung in eine ELN-Risikokategorie (Döhner et al. 2022). Speziell bei älteren Patienten (über 75-jährige Patienten) scheint eine IDH1-Mutation einen negativen Effekt auf die Überlebenswahrscheinlichkeit zu haben, da diese deutlich schlechter auf die Behandlung mit einer Standard-Induktionstherapie ansprechen. Eine aktuelle Studie zeigt einen Zusammenhang zwischen einer IDH1-Mutation und einem kürzeren Gesamtüberleben (OS), einer geringeren Remissionsrate (CR) und einem kürzeren ereignisfreien Überleben (EFS) in dieser Altersgruppe bei der Behandlung mit Standard-Induktionstherapie (Prassek et al. 2018).

Tabelle 3-A: 2022 ELN-Risikostratifizierung nach genetischen Merkmalen bei Erstdiagnose^a

Risikokategorie	Aberrationen
Günstig	t(8;21)(q22;q22.1)/RUNX1::RUNX1T1 ^{b,c}
	inv(16)(p13.1q22) oder t(16;16)(p13.1;q22)/CBFB::MYH11 ^{b,c}
	Mutiertes NPM1 ^{b,d} ohne FLT3-ITD
	bZIP in-frame mutiertes CEBPA ^c
Intermediär	Mutiertes NPM1 ^{b,d} mit FLT3-ITD
	Wildtyp NPM1 mit FLT3-ITD
	t(9;11)(p21.3;q23.3)/MLLT3::KMT2A ^{b,f}
	Zytogenetische und/oder molekulare Anomalien, die nicht als günstig oder ungünstig eingestuft werden
Ungünstig	t(6;9)(p23;q34.1)/DEK::NUP214
	t(v;11q23.3)/KMT2A-umgestellt ^g
	t(9;22)(q34.1;q11.2)/BCR::ABL1
	t(8;16)(p11;p13)/KAT6A::CREBBP
	inv(3)(q21.3q26.2) oder t(3;3)(q21.3;q26.2)/GATA2, MECOM(EV11)
	3q26.2;v)/MECOM(EV11)-umgestellt
	-5 oder del(5q); -7; -17/abn(17p)
	Komplexer Karyotyp ^h , monosomaler Karyotyp ⁱ
	Mutiertes ASXL1, BCOR, EZH2, RUNX1, SF3B1, SRSF2, STAG2, U2AF1 oder ZRSR2 ^j
	Mutiertes TP53 ^k

a: Häufigkeiten, Ansprechraten und Ergebnismaße sollten nach Risikokategorien und nach spezifischen genetischen Läsionen angegeben werden, wenn genügend Daten verfügbar sind.

b: Hauptsächlich basierend auf Ergebnissen, die bei intensiv behandelten Patienten beobachtet wurden. Die anfängliche Risikozuweisung kann sich im Laufe der Behandlungsverlauf auf der Grundlage der Ergebnisse von Analysen der messbaren Resterkrankung ändern.

c: Das gleichzeitige Vorliegen einer *KIT*- und/oder *FLT3*-Genmutation ändert nichts an der Risikoeinstufung.

d: AML mit *NPM1*-Mutation und zytogenetischen Anomalien mit ungünstigem Risiko werden als ungünstiges Risiko eingestuft.

e: Nur In-Frame-Mutationen, die die Basic Leucine Zipper (bZIP)-Region von CEBPA betreffen, unabhängig davon, ob sie als monoallelische oder biallelische Mutationen auftreten, wurden mit einem günstigen Ausgang in Verbindung gebracht.

Risikokategorie	Aberrationen
	<p>f: Das Vorhandensein von t(9;11)(p21.3;q23.3) hat Vorrang vor seltenen, gleichzeitigen Genmutationen mit ungünstigem Risiko.</p> <p>g: Ohne partielle Tandemduplikation (PTD) von KMT2A.</p> <p>h: Komplexer Karyotyp: ≥ 3 nicht zusammenhängende Chromosomenanomalien in Abwesenheit anderer klassenbestimmender wiederkehrender, genetischen Anomalien; ausgeschlossen sind hyperdiploide Karyotypen mit drei oder mehr Trisomien (oder Polysomien) ohne strukturelle Anomalien.</p> <p>i: Monosomaler Karyotyp: Vorhandensein von zwei oder mehr ausgeprägten Monosomien (ohne Verlust von X oder Y) oder einer einzigen autosomalen Monosomie in Kombination mit mindestens einer strukturellen Chromosomenanomalie (ausgenommen Corebinding Factor AML).</p> <p>j: Vorläufig sollten diese Marker nicht als ungünstiger prognostischer Marker verwendet werden, wenn sie gleichzeitig auftreten mit AML-Subtypen mit günstigem Risiko auftreten.</p> <p>k: TP53-Mutation mit einem Varianten-Allel-Anteil von mindestens 10 %, unabhängig vom TP53-Allel-Status (mono- oder biallelische Mutation); TP53-Mutationen sind signifikant mit AML mit komplexem und monosomalem Karyotyp.</p> <p>AML: Akute myeloische Leukämie; ASXL1: Additional Sex Combs-Like 1; BCOR: BCL6 corepressor; BCR: Breakpoint Cluster Region Protein; bZIP: Basic Leucine Zipper; CEBPA: CCAAT/Enhancer-Binding Protein Alpha; DEK: DEK Proto-oncogene; ELN: European LeukemiaNet; EVI1: Ecotropic Viral Integration Site 1; FLT3: Fms-like Tyrosine Kinase 3; g: Gramm; GATA2: GATA Binding Protein 2; ITD: Interne Tandemduplikationen; KAT6A: K(lysine) Acetyltransferase 6A; KMT2A: Lysine Methyltransferase 2A; NPM1: Nucleophosmin 1; PTD: Partielle Tandemduplikation; RUNX1: Runt-Related Rranscription Factor 1; SRSF2: Serine And Arginine Rich Splicing Factor 2; STAG2: Stromal Antigen 2; TP53: Tumor Protein P53; U2AF1: U2 Small Nuclear RNA Auxiliary Factor 1</p> <p>Eigene Darstellung nach Döhner et al. 2022</p>

Der Krankheitsverlauf einer AML ist abhängig vom Erreichen bestimmter Remissionskategorien (DGHO 2022; Döhner et al. 2022).

Tabelle 3-B zeigt die unterschiedlichen Kategorien des Ansprechens und die jeweilige Definition.

Tabelle 3-B: Ansprechkriterien bei AML

Kategorie	Definition
Ansprechen	
Komplette Remission (CR) ^{a,b,c}	Blasten im Knochenmark < 5 %, keine zirkulierenden Blasten oder Blasten mit Auer-Stäbchen, keine extramedulläre Erkrankung, ANC $\geq 1,0 \times 10^9/L$ (1000/ μL); Thrombozytenzahl $\geq 100 \times 10^9/L$ (100.000/ μL).
CR mit teilweiser hämatologischer Erholung (CRh) ^{a,b,c}	ANC $\geq 0,5 \times 10^9/L$ (500/ μL) und Thrombozytenzahl $\geq 50 \times 10^9/L$ (50.000/ μL) und abgesehen davon alle anderen CR-Kriterien erfüllt. <i>Anmerkung: Sofern CRh betrachtet wird, sollte CRi nur die Patienten einschließen, die die Definition von CRh nicht erfüllen.</i>
CR mit unvollständiger hämatologischer Erholung (CRi) ^{a,b,c}	Alle CR-Kriterien außer Restneutropenie (< $1,0 \times 10^9/L$ [1000/ μL]) oder Thrombozytopenie (< $100 \times 10^9/L$ [100.000/ μL]) erfüllt.
Morphologischer leukämiefreier Zustand (MLFS)	Blasten im Knochenmark < 5 %, keine Blasten mit Auer-Stäbchen, keine extramedulläre Erkrankung, keine hämatologische Erholung erforderlich. <i>Anmerkung: Das Knochenmark sollte nicht nur „aplastisch“ sein, Knochenmark Knochenmarksknötchen sollten vorhanden sein, mindestens</i>

Kategorie	Definition
	200 Zellen sollten im Aspirat nachgewiesen werden oder die Zellzahl sollte mindestens 10 % in der Biopsie ausmachen. Hauptsächlich im Rahmen von klinischen Studien der Phase 1 oder 2 genutzt.
Partielle Remission (PR)	Alle hämatologischen Kriterien für CR, Rückgang des prozentualen Anteils an Knochenmarksblasten auf 5 % bis 25 %; und Rückgang des prozentualen Anteils an Knochenmarksblasten um mindestens 50 % im Vergleich zu vor der Behandlung. <i>Anmerkung: Hauptsächlich im Rahmen von klinischen Studien der Phase 1 oder 2 genutzt.</i>
Kein Ansprechen	Patienten, die in Bezug auf ein Ansprechen auswertbar sind, die aber die Kriterien für CR, CRh, CRi, MLFS oder PR nicht erfüllen, werden als Patienten ohne Ansprechen zum Auswertungszeitpunkt eingestuft. Patienten, die bis zum festgelegten Auswertungszeitpunkt kein Ansprechen erreichen, werden als Patienten mit refraktärer Erkrankung eingestuft.
Nicht bewertbar für Ansprechen	Als nicht auswertbar für das Ansprechen gelten Patienten, bei denen das Ansprechen im Knochenmark nicht angemessen bewertet werden kann. Zu dieser Kategorie gehören Patienten mit frühem Tod, Rücknahme der Einwilligung vor der Bewertung des Ansprechens oder eine technisch suboptimale Knochenmarksprobe, die eine Bewertung ausschließt.
Ansprechen (wenn eine Bewertung der minimalen Resterkrankung (MRD) eingeschlossen ist)^d	
CR, CRh oder CRi ohne MRD ^e (CR _{MRD-} , CRh _{MRD-} oder CRi _{MRD-})	CR, CRh oder CRi mit MRD unterhalb eines bestimmten Schwellenwerts für einen genetischen Marker durch qPCR oder durch Multiparameter-Durchflusszytometrie (MFC). Das Ansprechen ohne MRD sollte durch eine nachfolgende Beurteilung im Abstand von mindestens 4 Wochen bestätigt werden. Das Datum des Ansprechens ohne MRD ist das erste Datum, an dem die MRD unter dem definierten Schwellenwert lag. Das Ansprechen mit MRD-Nachweis auf niedrigem Niveau (CR _{MRD-LL}) ist in dieser Kategorie von CR, CRh oder CRi ohne MRD enthalten. CR _{MRD-LL} ist derzeit nur für <i>NPM1</i> -Mutanten und CBF-AML definiert. <i>Anmerkung: Die Empfindlichkeiten variieren je nach dem getesteten Marker und der verwendeten Methode. Daher sollten der verwendete Test, die Quelle und minimale Assay Empfindlichkeit für die Auswertbarkeit angegeben werden und die Analysen sollten in erfahrenen Labors durchgeführt werden (zentralisierte Diagnostik).</i>
Versagen der Behandlung	
Refraktäre Erkrankung	Keine CR, CRh oder CRi zum Auswertungszeitpunkt, d. h. nach 2 Zyklen intensiver Induktionstherapie oder einem definierten Zeitpunkt, z. B. 180 Tage nach Beginn einer weniger intensiven Therapie. <i>Anmerkung: Patienten, die nicht auf einen ersten Zyklus 7+3 ansprechen, sollten für ein Regime Patienten, die nicht auf einen ersten Zyklus von 7+3 ansprechen, sollten für ein Regime mit höheren Cytarabindosen in Betracht gezogen werden</i>
Rezidierte Erkrankung (nach CR, CRh oder CRi)	Knochenmarkblasten $\geq 5\%$; oder Wiederauftreten von Blasten im Blut in mindestens 2 peripheren Blutproben im Abstand von mindestens einer Woche oder Entwicklung einer extramedullären Erkrankung.

Kategorie	Definition
Versagen der Behandlung (wenn eine Bewertung der MRD eingeschlossen ist)	
MRD-Rezidiv (nach CR, CRh oder CRi ohne MRD)	<ol style="list-style-type: none"> Umwandlung von MRD-Negativität in MRD-Positivität, unabhängig von der Methode, oder Anstieg der MRD-Kopienzahlen auf $\geq 1 \log_{10}$ zwischen zwei beliebigen positiven Proben bei Patienten mit CR_{MRD-LL}, CRh_{MRD-LL} oder CRi_{MRD-LL} durch qPCR <p>Das Ergebnis von 1. oder 2. sollte rasch in einer zweiten aufeinanderfolgenden Probe aus der gleichen Gewebequelle bestätigt werden.</p> <p><i>Anmerkung: Testmethodik, Empfindlichkeit des Assays und die verwendeten Cut-off Werte müssen angegeben werden. Die Analysen sollten in erfahrenen Labors (zentralisierte Diagnostik) durchgeführt werden.</i></p>
<p>a: Um das Potenzial für anhaltende Verbesserungen des Blutbildes nach einer myelosuppressiven Therapie zu erkennen, können die Ansprechdefinitionen für Patienten mit Knochenmarksblasten-Clearance (< 5 %) angepasst werden, um das beste hämatologische Ansprechen widerzuspiegeln, das vor Beginn des nächsten Behandlungszyklus erreicht wurde. In den Berichten über die Entnahme von Blutproben, die MLFS, CRh oder CRi enthalten, sollte darauf hingewiesen werden, dass die Blutwerte nach der Entnahme die endgültige Ansprechdefinition verändern können. Die Patienten sollten innerhalb von 7 Tagen vor der Bestimmung des hämatologischen Ansprechens keine G-CSF- oder Thrombozytentransfusionen erhalten haben.</p> <p>b: Bei Patienten mit CR, CRh oder CRi kann das Vorhandensein eines geringen Prozentsatzes zirkulierender Blasten im Blut auf ein sich regenerierendes Knochenmark hindeuten und sollte nicht als anhaltende Erkrankung interpretiert werden. In solchen Fällen verschwinden die Blasten im Allgemeinen innerhalb einer Woche.</p> <p>c: Es sollte ein Grenzwert für das Ansprechen auf CR, CRh oder CRi angegeben werden, z. B. nach zwei Zyklen intensiver Therapie; dieser Grenzwert kann bei nicht-intensiven Behandlungsoptionen länger sein, z. B. 180 Tage.</p> <p>d: MFC-MRD-Positivität ist definiert als $\geq 0,1$ % der CD45-exprimierenden Zellen mit dem Ziel-Immunphänotyp. MRD-Testpositivität durch qPCR ist definiert als Cycling Threshold (Ct) < 40 und ist negativ, wenn Ct ≥ 40 in ≥ 2 von 3 Wiederholungen. Bei NPM1-mutierter und CBF-AML wird CR mit molekularer MRD, die auf niedrigem Niveau nachweisbar ist (CRM_{MRD-LL}), definiert als < 2 %, als MRD-negativ bezeichnet, da sie, wenn sie am Ende der Konsolidierungsbehandlung gemessen wird, mit einer sehr niedrigen Rückfallrate verbunden ist.</p> <p>AML: Akute myeloische Leukämie; ANC: absolute Neutrophilenzahl; CBF: Kernbindungsfaktor; CR: komplette Remission; CRi: CR mit unvollständiger hämatologischer Erholung; CRi_{MRD}: CR mit unvollständiger hämatologischer Erholung ohne Resterkrankung; CRh: CR mit teilweiser hämatologischer Erholung; CRh_{MRD}: CR mit teilweiser hämatologischer Erholung ohne Resterkrankung; CR_{MRD}: komplette Remission ohne Resterkrankung; MFC: Multiparameter-Durchflusszytometrie; MLFS: morphologischer leukämiefreier Zustand; MRD: minimale Resterkrankung; PR: partielle Remission; qPCR: quantitative Polymerase-Kettenreaktion</p> <p>Eigene Darstellung nach Döhner et al. 2022</p>	

Klassifikation der AML

Grundsätzlich unterscheidet man bei der AML zwischen primärer (de novo) und sekundärer AML. Bei einer sekundären AML hat sich schon vor der AML-Erkrankung eine Knochenmarkserkrankung entwickelt oder die AML ist nach einer Chemotherapie oder Bestrahlung aufgetreten (behandlungsbedingte AML [tAML]). Da bei einer sekundären AML meist eine höhere Anzahl genetischer Veränderungen vorliegt, ist sie mit einer deutlich schlechteren Prognose verbunden. (Brandts et al. 2018). Die Mehrzahl der Patienten leidet an einer de novo AML (Kouchkovsky und Abdul-Hay 2016).

Zur Einteilung der Erkrankung gibt es zum einen die FAB-Klassifikation (French-American-British), welche die AML nach morphologischen und zytochemischen Eigenschaften einteilt (siehe Tabelle 3-C). Sie entstand im Jahr 1976 durch eine Französisch-Amerikanisch-Britische Arbeitsgemeinschaft und wurde in den letzten Jahren mehrfach modifiziert (Baum 2019; Bennett et al. 1976). Zum anderen gibt es die World Health Organization (WHO)-Klassifikation, die die FAB-Klassifikation mit genetischen Merkmalen ergänzt und heutzutage primär eingesetzt wird (Kompetenznetz Leukämien 2015b).

Tabelle 3-C: FAB-Klassifikation nach Baum 2019; Bennett et al. 1976

FAB-Klassifikation	
Subtyp	Beschreibung
M0	AML ohne Ausreifung
M1	AML mit minimaler Ausreifung
M2	AML mit Ausreifung
M3	Akute promyelozytäre Leukämie (APL)
M4	Akute myelomonozytäre Leukämie
M5a	Akute Monozyten-Leukämie ohne Ausreifung
M5b	Akute Monozyten-Leukämie mit Ausreifung
M6	Akute Erythroleukämie
M7	Akute Megakaryoblasten-Leukämie
AML: Akute myeloische Leukämie; APL: Akute promyelozytäre Leukämie; FAB: French-American-British Modifiziert nach Baum 2019; Bennett et al. 1976	

Die Klassifikation der WHO zählt zu dem wichtigsten System zur Einteilung der Subtypen von AML (siehe Tabelle 3-D). Die WHO definiert spezifische Krankheitsentitäten der AML, indem sie sich auf wichtige zytogenetische und molekulargenetische Untergruppen konzentriert. In der neuesten Version der WHO-Klassifikation von 2022 wurde die AML mit definierten genetischen Anomalien von der AML, die durch Differenzierung definiert ist, getrennt. Letzteres beseitigt die zuvor irreführende Verwendung des Begriffs AML NOS, unter dem die auf Differenzierung beruhenden Typen aufgeführt waren. Eine weitere wichtige Änderung ist die Abschaffung der 20 %igen Blasten-Anforderung für AML-Typen mit definierenden genetischen Anomalien (mit Ausnahme von AML mit BCR::ABL1-Fusion und AML mit CEBPA-Mutation). Die Aufhebung des Blasten-Grenzwertes erfordert eine Korrelation zwischen den morphologischen Befunden und den molekulargenetischen Untersuchungen, um sicherzustellen, dass die definierende Anomalie die Krankheitspathologie bestimmt (Khoury et al. 2022). Die genetischen Faktoren können Informationen über die Prognose und ein Ansprechen auf die Behandlung geben.

Tabelle 3-D: WHO-Klassifikation akute myeloische Leukämie (AML)

Subgruppe	Spezifikation
	APL mit <i>PML::RARA</i> Fusion

Subgruppe	Spezifikation
AML mit definierten genetischen Anomalien	AML mit <i>RUNX::RUNX1T1</i> Fusion
	AML mit <i>CBFB::MYH11</i> Fusion
	AML mit <i>DEK::NUP214</i> Fusion
	AML mit <i>RBM15::MRTFA</i> Fusion
	AML mit <i>BCR::ABL1</i> Fusion
	AML mit <i>KMT2A</i> -Rearrangement
	AML mit <i>MECOM</i> -Rearrangement
	AML mit <i>NUP98</i> -Rearrangement
	AML mit <i>NPM1</i> -Mutation
	AML mit <i>CEBPA</i> -Mutation
	AML, Myelodysplasie-bedingt
	AML mit anderen definierten genetischen Veränderungen
AML, definiert durch Differenzierung	AML mit minimaler Differenzierung
	AML mit ohne Ausreifung
	AML mit Ausreifung
	Akute basophile Leukämie
	Akute myelomonozytäre Leukämie
	Akute monozytäre Leukämie
	Akute erythroide Leukämie
	Akute megakaryoblastische Leukämie
AML: Akute myeloische Leukämie; APL: Akute promyelozytäre Leukämie; CEBPA: CCAAT/Enhancer-Binding Protein Alpha; DEK: DEK Proto-oncogene; KMT2A: Lysine Methyltransferase 2A; MECOM: MDS1 and EVI1 Complex Locus; NPM1: Nucleophosmin 1; RBM15: RNA Binding Motif Protein 15 Eigene Darstellung nach Khoury et al. 2022	

Diagnostik

Zur Sicherung einer Leukämie Diagnose sind komplexe diagnostische Untersuchungen notwendig. Der erste Schritt besteht in der Bestätigung einer vorliegenden Leukämie, im Anschluss wird die Art der Leukämie bestimmt. Krankheitsdefinierend für eine AML ist ein Blastenanteil von $\geq 20\%$ im peripheren Blut oder im Knochenmark), bzw. der Nachweis der AML-definierenden genetischen Aberrationen (siehe Tabelle 3-D) (DGHO 2022). Die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)-Leitlinie empfiehlt zur Diagnosesicherung folgende Untersuchungen (DGHO 2022):

- Anamnese und körperlicher Untersuchungsbefund
- Blutbild und Differenzialblutbild

- Knochenmarkzytologie und –zytochemie
- Knochenmarkbiopsie (zwingend notwendig bei Punctio sicca)
- Immunphänotypisierung (u.a. CD33 auf Blasten, CD4, CD56, CD123 und T-Cell Leukemia / Lymphoma 1 [TCL1] zur Differenzierung einer Blastic Plasmacytoid Dendritic Cell Neoplasm [BPDCN]; Myeloperoxidase [MPO] zu Linienzugehörigkeit)
- Zytogenetik (FISH; wenn die zytogenetische Analyse nicht erfolgreich ist: Nachweis von Translokationen wie RUNX1-RUNX1T1, ore-binding Factor Subunit-Beta Myosin-11 [CBFB-MYH11], KMT2A (MLL) und EVI1; oder Verlust von Chromosom 5q, 7q oder 17p)
- Molekulargenetik (mindestens folgende Mutationen)
 - NPM1
 - CEBPA
 - RUNX1
 - FLT3 (interne Tandemduplikationen (ITD), Mutant-Wildtyp-Quotient)
 - FLT3 TKD (Kodon D835 und I836)
 - IDH1
 - IDH2
 - TP53
 - ASXL1
- Molekulargenetik (Translokationen)
 - Promyelocytic Leukemia/Retinoic Acid Receptor Alpha (PML-RARA)
 - CBFB-MYH11
 - RUNX1-RUNX1T1
 - Breakpoint Cluster Region Protein - ABL proto-oncogene 1 (BCR-ABL1)
 - KMT2A-(MLL-) Fusionen
 - DEK-NUP214
 - GATA2 MECOM

- Megakaryoblastic Leukemia 1 (RBM15-MKL1)

Ergänzend werden folgende Untersuchungen bzw. Maßnahmen empfohlen (DGHO 2022):

- „Allgemeinzustand (Eastern Cooperative Oncology Group [ECOG]/WHO Score)
- Evaluierung der Komorbiditäten (z. B. Haemopoietic cell transplantation – specific comorbidity index [HCT-CI] Score)
- Klinische Chemie, Gerinnung, Urinanalyse
- Schwangerschaftstest
- Genpanel Sequenzierung (bei klinischen Konsequenzen)
- Humane Leukozyten-Antigene (HLA)-Typisierung (ggf. auch der Geschwister, Eltern, Kinder) + Cytomegalovirus (CMV) Status (bei für die allogene Stammzelltransplantation geeigneten Patient[...])en)
- Hepatitis- und Humanes Immundefizienz-Virus (HIV)-Serologie
- Röntgen-Thorax
- Elektrokardiogramm (EKG)
- Herz-Echo, Lungenfunktion
- Symptombezogene Zusatzdiagnostik: Computertomographie (CT) Thorax, Abdomen-Sonografie“

Die ELN-Leitlinie empfiehlt bei unfitten Patienten eine sofortige molekulargenetische Diagnose. So wird zur Erstdiagnose bei älteren Patienten ein IDH1-Mutationscreening zur Identifikation von Patienten empfohlen, die für eine Therapie mit Ivosidenib in Frage kommen (Döhner et al. 2022).

Bedeutung von Mutationen

Wie auch andere Tumorentitäten ist die AML durch multiple somatisch erworbene Mutationen gekennzeichnet, die Gene unterschiedlicher Funktionskategorien betreffen, sowie durch eine komplexe klonale Architektur und eine zeitliche Entwicklung der Krankheit (Bullinger et al. 2017). Die verschiedenen Mutationen haben eine Bedeutung in der Prognose (siehe Tabelle 3-A) wie auch in der WHO-Klassifikation (siehe Tabelle 3-D). Die für die Erstlinientherapie der Zielpopulation (neu diagnostizierte Patienten, die nicht für eine Standard-Induktionschemotherapie geeignet sind, auch genannt „unfitter Patienten“) zur Verfügung stehenden Therapieoptionen berücksichtigen genetische Besonderheiten bisher nicht. In den 2022 ELN-Leitlinien wird Ivosidenib + Azacitidin zur Erstlinientherapie bei unfitten AML-Patienten mit

IDH1-Mutation bereits empfohlen. Ebenso empfehlen die ELN- und DGHO-Leitlinien für die Rezidivtherapie Ivosidenib Monotherapie (DGHO 2022; Döhner et al. 2022).

IDH- und speziell IDH1-Mutationen in der Indikation AML

Auf molekularer Ebene resultieren IDH-Mutationen in einem charakteristischen, hypermethylierten Phänotyp der AML-Blasten, wodurch deren Differenzierung gehemmt wird. Dieser Phänotyp wird durch den Onkometaboliten 2-Hydroxyglutarat (2-HG) induziert, welcher durch das mutierte IDH-Enzym gebildet wird. Erhöhte Level an 2-HG führen darüber hinaus zu einer erhöhten Proliferation der hämatopoetischen Zellen (Waitkus et al. 2018; Ward et al. 2010). Eine genaue Beschreibung des Wirkmechanismus und der Bedeutung von mutiertem IDH (mIDH) bei der AML wird in Modul 2 dargestellt. Welchen prognostischen Einfluss eine IDH-Mutation im Kontext der AML hat, ist nach wie vor Gegenstand wissenschaftlicher Untersuchungen. In einer aktuellen Studie wurden die klinischen Merkmale, der natürliche Verlauf und die Prognose von AML-Patienten mit IDH-Mutationen untersucht. Die Autoren konnten zeigen, dass Patienten mit IDH-Mutationen besondere klinisch-pathologische Merkmale aufweisen, darunter ein höheres Alter, eine höhere Inzidenz von FLT3-ITD- und NPM1-Mutationen, eine Zytogenetik mit mittlerem Risiko, eine höhere Thrombozytenzahl und ein höherer Anteil an Blasten im Knochenmark bei Diagnose. Darüber hinaus wurde festgestellt, dass eine erhöhte Anzahl zirkulierender Blasten und eine verringerte absolute Neutrophilenzahl vorliegen und IDH-Mutationen seltener bei einer therapiebedingten AML auftreten. Im Hinblick das Gesamtüberleben zeigten sich keine Unterschiede zwischen Patienten mit IDH1mut-AML und IDHwt-AML (DiNardo et al. 2015). Eine andere Studie zeigte jedoch, dass IDH1-Mutationen der stärkste genetische Prädiktor für ein kürzeres Überleben in der Altersgruppe ≥ 75 Jahre ist (Prassek et al. 2018).

Bis zu 16% der AML-Patienten weisen eine IDH1-Mutation auf (Bullinger et al. 2017; DGHO 2022; Middeke et al. 2022; Pirozzi und Yan 2021). Mehrere Studien konnten zeigen, dass fast alle AML-Patienten mit einer IDH1-Mutation eine Veränderung an Position R132 des Enzyms aufweisen (DiNardo et al. 2015; Medeiros et al. 2017; Paschka et al. 2010). Mit Ivosidenib steht nun erstmals eine spezifisch zugelassene Therapieoption für unfitte Patienten mit IDH1-R132-mutierter, neu diagnostizierter AML zur Verfügung. Ivosidenib zeigte als zielgerichtete Therapie in der AGILE-Studie eine herausragende Wirksamkeit mit einer Verlängerung des medianen OS um mehr als 21 Monate im Vergleich zur Azacitidin Monotherapie (29,3 vs. 7,9 Monate, Hazard Ratio (HR) 0,42 [95 % Konfidenzintervall (KI) 0,27; 0,65]) und einer guten Verträglichkeit (Servier Deutschland GmbH 2023).

Aktuelle Therapie AML

Bei der Wahl der Therapie wird, unter Berücksichtigung verschiedener Faktoren wie dem biologischen Alter, dem ECOG-PS und dem Vorliegen weiterer Komorbiditäten, zunächst entschieden, ob der Patient für eine Standard-Induktionstherapie geeignet ist.

Für Patienten, welche für eine Standard-Induktionstherapie geeignet sind (fitte Patienten), beinhaltet die Standard-Induktionstherapie (3+7 Schema) eine dreitägige Gabe eines Anthrazyklins/Anthracendions (z. B. Daunorubicin) und 7 Tage Cytarabin. Bei

fiten Patienten bestimmter Subgruppen werden teilweise andere Chemotherapien oder Dosierungen empfohlen (DGHO 2022).

Für die Behandlung von unfitten Patienten mit neu diagnostizierter AML stehen andere Therapieoptionen zur Verfügung. Therapeutisches Ziel bei unfitten Patienten in dieser Therapiesituation ist eine Lebensverlängerung bei bestmöglicher Lebensqualität. Aktuelle Leitlinien empfehlen für die Erstlinientherapie bei unfitten Patienten Venetoclax in Kombination mit einer hypomethylierenden Substanz (HMA; Azacitidin oder nachrangig Decitabin), Glasdegib in Kombination mit niedrig dosiertem Cytarabin (LDAC), eine HMA-Monotherapie (Azacitidin oder Decitabin) oder LDAC (DGHO 2022; Döhner et al. 2022; Pollyea et al. 2023). Die in Leitlinien der National Comprehensive Cancer Network (NCCN) und ELN genannte Option Venetoclax in Kombination mit LDAC ist in Europa nicht zugelassen (Döhner et al. 2022; Pollyea et al. 2023). Speziell für Patienten mit einer IDH1-Mutation steht bisher jedoch keine zielgerichtete Therapie zur Verfügung.

Die Empfehlung von Venetoclax in Kombination mit Azacitidin beruht auf den Ergebnissen der Phase-3-Studie VIALE-A, in der bei 433 zuvor unbehandelten AML-Patienten, die nicht für eine Standard-Induktionstherapie in Frage kommen, die Wirksamkeit von Venetoclax in Kombination mit Azacitidin mit einer Azacitidin-Monotherapie verglichen wurde. Das mediane Gesamtüberleben (OS) in der Venetoclax + Azacitidin-Gruppe beträgt 14,7 Monate [95 % KI 11,9; 18,7] gegenüber der Placebo + Azacitidin-Gruppe 9,6 Monaten [95 % KI 7,4; 12,7] mit einer HR von 0,66 [95 % KI 0,52; 0,85] (DiNardo et al. 2020). Zur Untersuchung der Wirksamkeit bei Patienten mit einer IDH1- oder IDH2-Mutation wurde eine gepoolte Analyse der VIALE-A-Studie und einer Phase Ib-Studie durchgeführt (Pollyea et al. 2022). Das mediane OS für Patienten mit einer IDH1-Mutation lag hier bei 15,2 Monaten und damit nur 0,5 Monate über dem der Gesamtpopulation der Studie. Problematisch bei der Interpretation dieser Ergebnisse ist die zugrundeliegende nicht-stratifizierte, gepoolte, post-hoc Analyse einer verhältnismäßig kleinen Population mit einer vorliegenden IDH1-Mutation. Auch die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) bewertet die Aussagekraft dieser Analyse kritisch, da neben der kleinen Patientenzahl unterschiedliche Dosierungen von Venetoclax zusammengefasst wurden und keine Baselinecharakteristika für die betrachtete Population publiziert wurden (EMA 2023).

Für Glasdegib in Kombination mit LDAC stehen die Ergebnisse einer Phase-2-Studie zur Verfügung, in der bei 132 zuvor unbehandelten AML-Patienten, die nicht für eine intensive Induktionstherapie in Frage kommen, die Wirksamkeit von Glasdegib in Kombination mit LDAC mit einer LDAC-Monotherapie verglichen wurde. Glasdegib + LDAC führte zu einem medianen OS von 8,8 Monaten im Vergleich zu 4,9 Monaten mit Placebo + LDAC mit einer HR von 0,51 (80 % KI 0,39 – 0,67) (Cortes et al. 2019). Aus dieser Studie liegen keine Ergebnisse zu Patienten mit einer IDH1-Mutation vor.

Auch für die weiteren in der Indikation zugelassenen Therapiemöglichkeiten, welche alle nur zu einer geringen Verlängerung des Gesamtüberlebens führen, liegen keine Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien für Patienten mit IDH1-mutierter AML vor. Die EMA kommt in ihrer Bewertung zur Beibehaltung des Orphan-Status von Ivosidenib zu dem Schluss,

dass bei Patienten mit einer IDH1-Mutation Ivosidenib + Azacitidin gegenüber allen derzeit in der EU zugelassenen Therapieoptionen eine relevante therapeutische Verbesserung darstellt (EMA 2023).

Für neu diagnostizierte Patienten mit einer IDH1-Mutation empfiehlt die ELN-Leitlinie Ivosidenib in Kombination mit Azacitidin. Diese Empfehlung basiert auf der multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Phase-3-Studie AGILE, in die 146 Patienten mit zuvor unbehandelter AML und einer IDH1-R132-Mutation eingeschlossen wurden, die nicht für eine Standard-Induktionstherapie in Frage kommen. Die Studie zeigt, dass der IDH1-Inhibitor Ivosidenib plus Azacitidin im Vergleich zu Azacitidin plus Placebo das ereignisfreie Überleben (HR 0,33 [95 % KI 0,16; 0,69]) und das klinische Ansprechen (52,8 % vs. 17,6 %) erheblich verbessert. Für das Gesamtüberleben zeigte sich eine in dieser Indikation bisher unerreichte Verbesserung. Das mediane OS beträgt im Ivosidenib + Azacitidin-Arm 29,3 Monate im Vergleich zu 7,9 Monate im Placebo + Azacitidin-Arm und ist damit mehr als Verdreifacht (HR 0,42 [0,27; 0,65]) (siehe Modul 4A). Die AGILE-Studie ist die erste Phase-3-Studie, die speziell bei Patienten mit einer IDH1-R132-Mutation durchgeführt wurde, gleichzeitig stratifiziert ist und eine hohe Patientenzahl aufweist, die nicht gepoolt wurde. Auch die EMA sieht in ihrer Begründung zur Beibehaltung des Orphan-Status eine klinisch relevante und patientenrelevante Verbesserung der Wirksamkeit gegenüber den bisher verfügbaren Therapieoptionen (EMA 2023).

Charakterisierung der Zielpopulation von Ivosidenib

Ivosidenib in Kombination mit Azacitidin ist zugelassen zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit neu diagnostizierter AML mit einer IDH1-R132-Mutation, die für eine Standard-Induktionstherapie nicht geeignet sind (Servier Deutschland GmbH 2023). Liegt bei der AML eine IDH1-Mutation vor, so tritt diese in nahezu allen Fällen am Rest 132 des Enzyms auf. Durch eine Punktmutation kommt es zu einer Aminosäuresubstitution von Arginin, häufig zu Histidin (R132H), seltener zu Cystein (R132C) und Glycin (R132G) (DiNardo et al. 2015; Medeiros et al. 2017; Paschka et al. 2010).

Die Zielpopulation von Ivosidenib in Kombination mit Azacitidin besteht folglich aus AML-Patienten mit einer IDH1-R132-Mutation, die nicht für potenziell kurative Therapieoptionen wie eine Standard-Induktionstherapie oder eine allogene Stammzelltransplantation geeignet sind, sondern für die eine palliativ ausgerichtete Therapie in Frage kommen. Die Empfehlung, ob ein Patient mit einer Standard-Induktionstherapie oder einem weniger intensiven Ansatz behandelt werden soll, ist individuell und berücksichtigt verschiedene Faktoren wie z. B. das Alter des Patienten, das Vorhandensein von Komorbiditäten und den Allgemeinzustand.

Nicht intensiv-behandelbare Patienten haben oft eine schlechte Prognose mit geringer Überlebenszeit und es besteht ein hoher ungedeckter Bedarf an Therapieoptionen, die eine Lebenszeitverlängerung bei möglichst hoher Lebensqualität ermöglichen.

Die zur Verfügung stehenden Therapieoptionen wie Venetoclax in Kombination mit einem HMA (bevorzugt Azacitidin), Glasdegib in Kombination mit LDAC, eine HMA-Monotherapie

(Azacitidin oder Decitabin) und LDAC erreichen dieses Therapieziel nur begrenzt. Keine dieser Therapieoptionen stellt eine zielgerichtete Therapie für Patienten mit IDH1-R132-Mutationen dar. In der AGILE-Studie konnte bei der Zielpopulation eine bisher unerreichte Verlängerung des Überlebens um mehr als 21 Monate bei guter Verträglichkeit erreicht werden und stellt somit eine dringend benötigte Therapieoption für diese Patienten 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.

Ivosidenib in Kombination mit Azacitidin ist zugelassen für erwachsene Patienten mit IDH1-R132-mutierter, neu diagnostizierter AML, die für eine Standard-Induktionstherapie nicht geeignet sind. Bislang gibt es keine spezifische Therapieoption, die für Patienten mit einer IDH1-R132-Mutation zugelassen ist. Die schnelle Aufnahme von Ivosidenib in die ELN-Leitlinie und NCCN-Leitlinie zeigt den hohen Stellenwert dieser Therapieoption für die Zielpopulation (Döhner et al. 2022).

Bei unfitten Patienten ist das therapeutische Ziel eine Lebensverlängerung bei möglichst hoher Lebensqualität und guter Verträglichkeit. Als Therapieoptionen stehen für die Zielpopulation (unabhängig vom Vorliegen einer IDH1-Mutation) Venetoclax in Kombination mit HMA (bevorzugt Azacitidin), eine HMA-Monotherapie mit Azacitidin oder Decitabin und Glasdegib in Kombination mit LDAC zur Verfügung (DGHO 2022; Döhner et al. 2022; Heuser et al. 2020; Pollyea et al. 2023). Keine dieser Therapie-Optionen ist spezifisch für die Therapie einer AML mit vorliegender IDH1-Mutation ausgerichtet. Die Studie AGILE ist die erste Phase-3-Studie, die spezifisch bei Patienten mit einer IDH1-R132-Mutation durchgeführt wurde, gleichzeitig stratifiziert ist und eine für die seltene Erkrankung hohe Patientenzahl aufweist. Das Committee for Orphan Medicinal Products (COMP) schlussfolgerte im Zuge der Bestätigung von Ivosidenib als Orphan-Drug, dass in der Indikation AML (unfit) zwar bereits zufriedenstellende Therapie-Optionen zur Verfügung stehen, Ivosidenib jedoch einen signifikanten Vorteil gegenüber diesen Therapie-Optionen aufweist (EMA 2023).

Zugrunde liegen der Entscheidung die Ergebnisse der Studie AGILE. Dabei zeigte die Behandlung mit Ivosidenib + Azacitidin im Vergleich zu Placebo + Azacitidin ein medianes Gesamtüberleben von 29,3 Monaten im Vergleich zu 7,9 Monaten und ist damit mehr als Verdreifacht (HR 0,42 [0,27; 0,65]) (siehe Modul 4A). Dies stellt eine bisher unerreichte Verbesserung im Vergleich zum bisherigen Behandlungsstandard dar (EMA 2023). Ivosidenib + Azacitidin bietet eine dringend benötigte zielgerichtete Therapieoption, die das Leben der AML-Patienten mit IDH1-R132-Mutation, die nicht für eine Standard-Induktionstherapie geeignet sind, bei guter Verträglichkeit um mehr als 21 Monate verlängert.

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.

Zur Beschreibung der Epidemiologie der AML in Deutschland werden die Daten des Robert Koch-Instituts (RKI) aus dem Bericht „Krebs in Deutschland 2017/2018“ und der Datenbank des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) für die Jahre 1999 bis 2019 herangezogen (RKI 2021; ZfKD 2022). In Tabelle 3-E werden die Angaben zur Inzidenz und Prävalenz der Leukämien dargestellt.

Tabelle 3-E: Übersicht über wichtige epidemiologische Kennzahlen der Leukämien (C91 – C95) für das Jahr 2017 – 2019/2020 in Deutschland

	2017		2018		2019	
	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer
Neuerkrankungen						
Neuerkrankungen	6.151	8.302	5.581	7.380	5.304	7.419
rohe Neuerkrankungsrate ¹	14,7	20,4	13,3	18,0	12,6	18,1
standardisierte Neuerkrankungsrate ^{1,2}	8,9	14,0	8,0	12,4	7,5	12,2
	2018		2019		2020	
	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer
Mortalität						
Sterbefälle	3.682	4.588	3.670	4.590	3.573	4.785
rohe Sterberate ¹	8,8	11,2	8,7	11,2	8,5	11,7
standardisierte Sterberate ^{1,2}	3,9	6,5	3,7	6,3	3,5	6,4
	5 Jahre		10 Jahre		25 Jahre	
	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer
Prävalenz und Überlebensraten						
Prävalenz (2019)	16.817	22.576	29.446	38.413	47.087	59.621
absolute Überlebensrate (2017 – 2018) ³	49 (37 – 59)	49 (47 – 53)	37 (31 – 43)	36 (34 – 40)	–	–

relative Überlebensrate (2017 – 2018) ³	56 (42 – 69)	58 (54 – 62)	48 (39 – 59)	51 (46 – 56)	–	–
1: je 100.000 Personen						
2: altersstandardisiert nach alter Europa-Bevölkerung						
3: in Prozent (niedrigster und höchster Wert der einbezogenen Bundesländer)						
Quelle: RKI 2021; ZfKD 2022						
RKI: Robert Koch-Institut; ZfKD: Zentrum für Krebsregisterdaten						

Alters- und geschlechtsspezifische Unterschiede bei Leukämien (C91 – C95)

Es zeigen sich alters- und geschlechtsspezifische Unterschiede in den Neuerkrankungsraten. Dabei sind Männer über die Altersgruppen hinweg häufiger betroffen als Frauen. In Bezug auf die AML (C92.0) ist der Anteil an Frauen (27 %) größer als bei Männern (22 %). Das 5-Jahres-Überleben ist in beiden Geschlechtern (21 % bei Frauen und 22 % bei Männern) verhältnismäßig gering (RKI 2021).

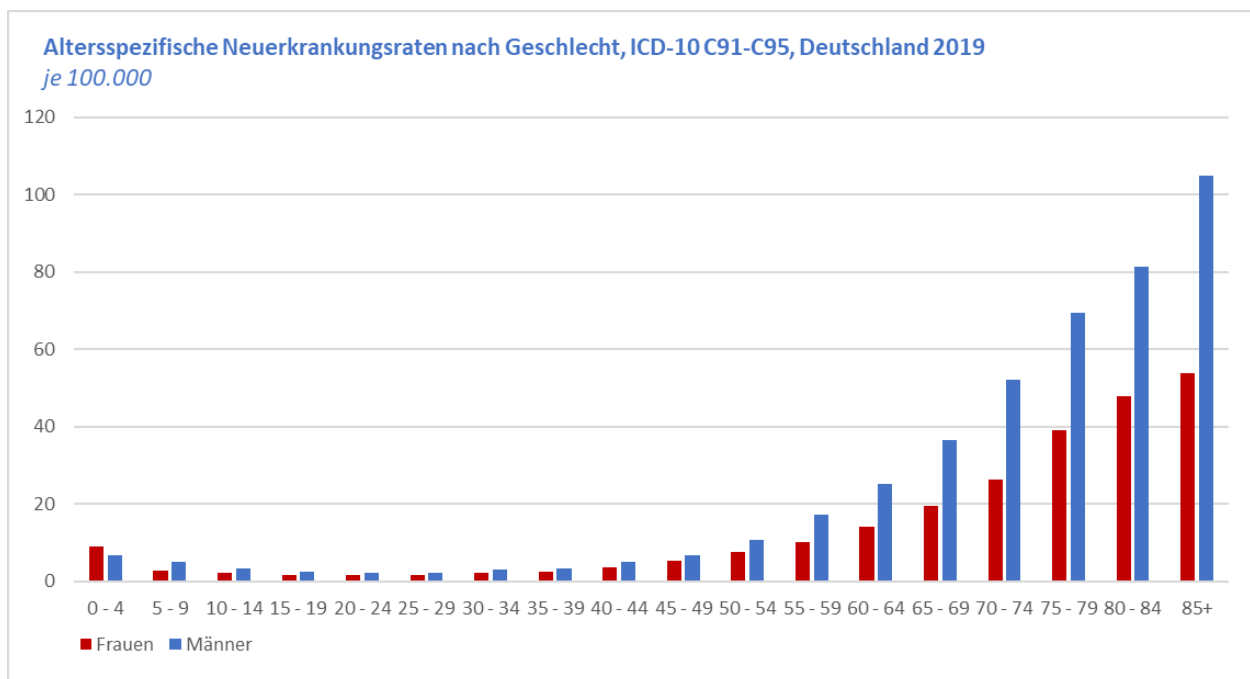


Abbildung 3: Altersspezifische Neuerkrankungen für Leukämien (C91 – C95) in Deutschland nach Geschlecht (Eigene Darstellung nach ZfKD 2022)

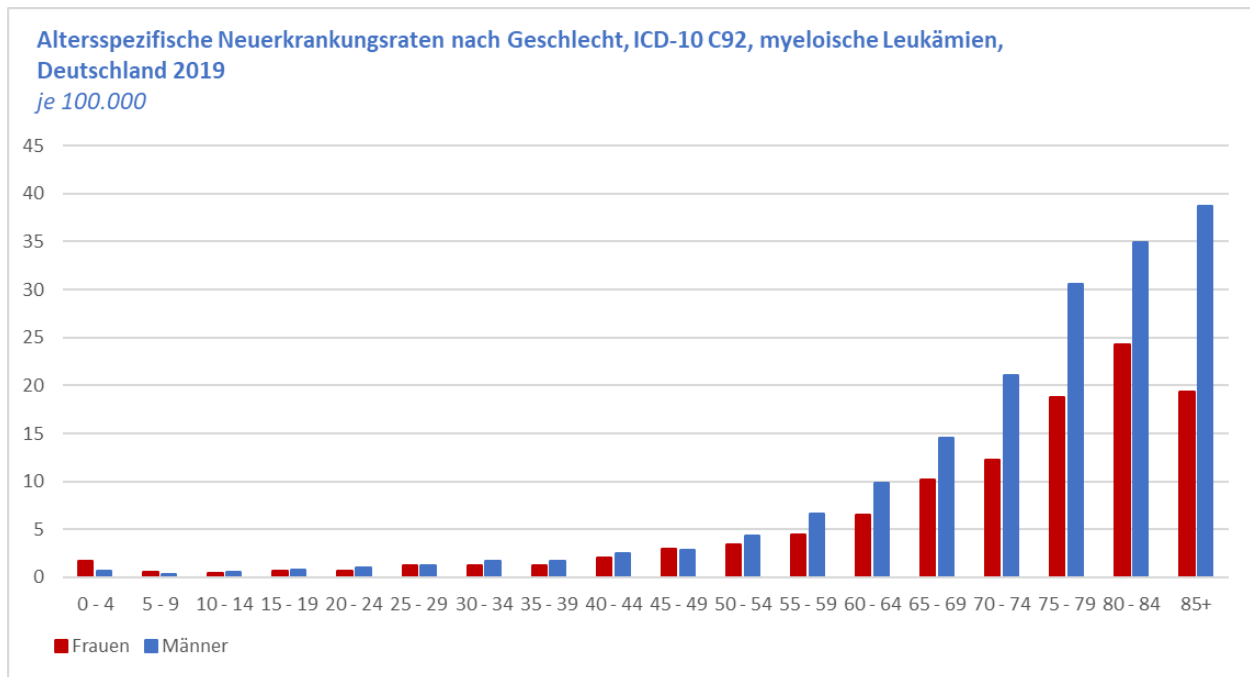


Abbildung 4: Altersspezifische Neuerkrankungen für myeloische Leukämien (C92) in Deutschland nach Geschlecht (Eigene Darstellung nach ZfKD 2022)

Geschätzte Inzidenz der AML in Deutschland

Es liegen keine Primärdaten zur Inzidenz der AML in Deutschland vor. Für das Jahr 2019 verzeichnete das RKI insgesamt 12.723 neue Leukämiefälle (C91 – C95) in Deutschland (5.304 Frauen und 7.419 Männer) (ZfKD 2022). Der Anteil der AML wird auf 27 % bei Frauen und 22 % bei Männern geschätzt (RKI 2021). Damit ergibt sich für das Jahr 2019 eine geschätzte Zahl der Neuerkrankungen für die AML von 3.064 (1.432 Frauen und 1.632 Männer). Legt man für das Jahr 2022 die Schätzung des RKI für die Leukämien zugrunde (5.600 Frauen und 6.200 Männer) ergibt sich die Zahl der Neuerkrankungen an AML als 2.876 (1.512 Frauen und 1.364 Männer) (RKI 2021). Der Anteil erwachsener Patienten an myeloischen Leukämien (C92) liegt für das Jahr 2019 bei 97,9 % (ZfKD 2022). Zieht man diesen Anteil zur Bestimmung erwachsener Patienten heran, ergibt sich die Anzahl erwachsener AML-Patienten für 2019 als 3.000 (1.402 Frauen und 1.598 Männer) und für 2022 als 2.815 (1.480 Frauen und 1.335 Männer).

Laut DGHO liegt die rohe Inzidenzrate der AML bei etwa 3,7 Erkrankungen pro 100.000 Einwohner und steigt mit dem Alter (DGHO 2022). Legt man einen Bevölkerungsstand von 83.237.124 (Stand: 31.12.2021) zugrunde (Destatis 2022a), ergibt sich eine Anzahl von 3.080 AML-Neuerkrankungen, davon unter Berücksichtigung des Anteils von 97,9 % 3.015 Erwachsene.

Das Tumorregister München deckt eine Population von 4,95 Millionen Personen ab und berücksichtigt die Jahre 1998 bis 2020. Die in diesem Zeitraum beobachteten 3.228 Neuerkrankungen mit dem ICD-10-Code C92.0 (davon 1.586 Frauen und 1.642 Männer) ergeben

eine gegenüber der Schätzung der DGHO etwas geringere jährliche Inzidenz von 3,3 pro 100.000 bei Frauen und von 3,5 pro 100.000 bei Männern (Tumorregister München 2021). Rechnet man diese Angaben auf den gesamtdeutschen Bevölkerungsstand von 83.237.124 (Stand: 31.12.2021) hoch (Destatis 2022a), ergibt sich eine Anzahl von 2.830 AML-Neuerkrankungen. Da diese Schätzung nahezu der Schätzung basierend auf den Angaben des RKI entspricht, wird sie im Folgenden nicht weiter berücksichtigt.

Für die nachfolgende Berechnung wird die Schätzung des RKI als Untergrenze und die Schätzung basierend auf den Angaben der DGHO als Obergrenze für die AML herangezogen. Es ergibt sich eine Spanne von 2.815 – 3.015 (siehe Tabelle 3-F).

Tabelle 3-F: Geschätzte Anzahl der Neuerkrankungen der AML bei Erwachsenen

Quelle	Robert Koch-Institut	DGHO
Rohe Inzidenz pro 100.000	Keine Angabe	3,7
Bevölkerung Deutschland (31.12.2021)	83.237.124	
Geschätzte Anzahl der AML-Neuerkrankungen ab 18 Jahren	2.815	3.015 [1]
[1]: Schätzung eines Anteils von 97,9 % und einer geschätzten Anzahl von 3.080 AML-Neuerkrankungen gesamt AML: Akute myeloische Leukämie; DGHO: Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie Quellen: Destatis 2022a; DGHO 2022; RKI 2021; ZfKD 2022		

Die aktuell verfügbaren Daten des Zentrums für Krebsregisterdaten (RKI 2021) reichen nicht aus, um genaue Angaben zur Inzidenz und Prävalenz für erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter AML mit einer IDH1-R132-Mutation, die nicht für eine Standard-Induktionschemotherapie geeignet sind, herauszulesen. Im Folgenden werden weitere Quellen wie die Datenbank des Zentrums für Krebsregisterdaten und die medizinische Fachliteratur zur Ermittlung der Prävalenz und Inzidenz in Deutschland herangezogen.

1. Herleitung der Anzahl der erwachsenen Patienten, die an einer AML mit einer IDH1-R132-Mutation erkrankt sind

Laut Literatur können IDH1-R132-Mutationen bei etwa 6 – 16 % der AML-Patienten nachgewiesen werden. Es kann davon ausgegangen werden, dass bei nahezu allen Patienten mit einer IDH1-Mutation die Veränderung an Position R132 auftritt (Bullinger et al. 2017; Cerchione et al. 2021; DGHO 2022; DiNardo et al. 2015; Medeiros et al. 2017; Middeke et al. 2022; Paschka et al. 2010; Pirozzi und Yan 2021). Damit ergibt sich eine Schätzung von 169 – 450 Patienten basierend auf der Schätzung des RKI und von 181 – 482 Patienten basierend auf der Schätzung der DGHO.

2. Herleitung der Anzahl der erwachsenen Patienten, die an einer AML mit einer IDH1-R132-Mutation erkrankt sind und nicht für eine Standard-Induktionschemotherapie geeignet sind

Nach einer deutschen Registerstudie (AMLSG BIO) ist der Anteil der Patienten, die eine intensive Chemotherapie erhalten 71,12 %, der Anteil derer, die eine bestmögliche unterstützende Behandlung (BSC) erhalten, 9,34 % und der Anteil derer, die eine nicht-intensive Therapie erhalten, 19,54 % (Nagel et al. 2017). Somit ist der Anteil derer, die nicht für eine Standard-Induktionschemotherapie geeignet sind, 28,88 % (Nagel et al. 2017). Damit ergibt sich eine Schätzung von 49 – 130 Patienten basierend auf der Schätzung des RKI und von 52 – 139 Patienten basierend auf der Schätzung der DGHO.

Prävalenz

Die 5-Jahres-Prävalenz aller Leukämien (C91 – C95) wird für das Jahr 2019 auf 39.393 [16.817 Frauen, 22.576 Männer] geschätzt (siehe Tabelle 3-E). Da die Prognose, insbesondere für die Patienten, die nicht für eine Standard-Induktionschemotherapie geeignet sind, sehr ungünstig ist, entspricht die Prävalenz weitgehend der Inzidenz. Damit erfolgt die Berechnung der Zielpopulation auf Basis der Inzidenz.

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.

Für die Prognose der Änderung der Fallzahlen für nächsten 5 Jahren wird angenommen, dass die Inzidenzrate pro 100.000 Personen stabil bleibt. Die Prognose wird für die nächsten 5-Jahre basierend auf der Spanne der AML-Inzidenz des RKI (abgeleitet als 3,5 pro 100.000 [berechnet als Inzidenzrate pro 100.000 = Fallzahl \times 100 \div Bevölkerung in 1.000]) und DGHO-Schätzung (3,7 pro 100.000). Auch das RKI geht davon aus, dass die altersstandardisierten Erkrankungs-raten zwischen 1999 und 2018 relativ stabil waren (RKI 2021), so dass diese Annahme plausibel ist. Die Änderung der Fallzahlen hängt damit kurzfristig im Wesentlichen von der Bevölkerungsentwicklung ab. Die Gesamtbevölkerung wird anhand des moderaten Szenarios in Bezug auf Geburten, Lebenserwartung und Wanderungssaldo, der Ergebnisse der 15. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung angenommen (Destatis 2022b). Damit ergibt sich die folgende Entwicklung der Fallzahlen (siehe Tabelle 3-G):

Tabelle 3-G: Geschätzte Fallzahl der AML im Zeitraum 2023 – 2028

Jahr	Bevölkerung (gesamt) in 1.000	Untere Grenze Schätzung basierend auf RKI		Obere Grenze Schätzung basierend auf der DGHO	
		Inzidenzrate ^b in 100.000	Ermittelte Fallzahlen ^c	Inzidenzrate ^d in 100.000	Ermittelte Fallzahlen ^c
2023	84.475,5 ^a	3,5	2.957	3,7	3.126
2024	84.620,8 ^a	3,5	2.962	3,7	3.131
2025	84.756,9 ^a	3,5	2.966	3,7	3.136
2026	84.977,9 ^a	3,5	2.974	3,7	3.144
2027	84.977,4 ^a	3,5	2.974	3,7	3.144
2028	85.055,9 ^a	3,5	2.977	3,7	3.147

a: Ergebnisse der 15. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung (Basis: 31.12.2021) (Destatis 2022b)
b: 3,5 pro 100.000 basierend auf RKI 2021; ZfKD 2022
c: Berechnet als: Fallzahl = Inzidenzrate pro 100.000 × Bevölkerung in 1.000 ÷ 100
d: 3,7 pro 100.000 (DGHO 2022)
AML: Akute myeloische Leukämie; DGHO: Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie; RKI: Robert Koch-Institut
Quellen: Destatis 2022b; DGHO 2022; RKI 2021; ZfKD 2022

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-1 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

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

Tabelle 3-1: 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)
Ivosidenib in Kombination mit Azacitidin	49 – 139	43 – 123

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)
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung		

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

Ivosidenib wird angewendet in Kombination mit Azacitidin zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit neu diagnostizierter AML mit einer IDH1-R132-Mutation, die nicht für eine Standard-Induktionstherapie geeignet sind (Servier Deutschland GmbH 2023).

Die in Tabelle 3-1 dargestellte Anzahl der Patienten in der Zielpopulation wird ausgehend von der geschätzten Zahl erwachsener AML-Patienten (siehe Tabelle 3-F und Tabelle 3-H) hergeleitet. Die Herleitung ist in Abschnitt 3.2.3 beschrieben. Die Berechnung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation nutzt eine Veröffentlichung des GKV-Spitzenverbands, der zufolge 88,33 % der Bevölkerung in der gesetzlichen Krankenversicherung versichert sind (GKV-Spitzenverband 2023). Damit ergibt sich eine Schätzung von 43 – 123 GKV-Patienten in der Zielpopulation.

Tabelle 3-H: Herleitung der Zielpopulation von Ivosidenib im Anwendungsgebiet AML

	Robert-Koch Institut	DGHO	Gesamt
Geschätzte Anzahl der AML-Neuerkrankungen ab 18 Jahren [1]	2.815	3.015	2.815 – 3.015
Anteil mit einer AML mit IDH1-R132-Mutation [2]	6 – 16 %		
Geschätzte Anzahl der AML-Neuerkrankungen ab 18 Jahren mit IDH1-R132-Mutation [3]	169 – 450	181 – 482	169 – 482
Anteil der AML-Patienten, die keine intensive Chemotherapie erhält [4]	28,88 %		
Geschätzte Anzahl der AML-Neuerkrankungen ab 18 Jahren mit IDH1-R132-Mutation, die keine intensive Chemotherapie erhält [5]	49 – 130	52 – 139	49 – 139
Anteil der Patienten in der GKV [6]	88,33 %		
Anzahl der GKV-Patienten	43 – 115	46 – 123	43 – 123

	Robert-Koch Institut	DGHO	Gesamt
<p>[1] eigene Berechnung siehe Tabelle 3-F; [2]: Bullinger et al. 2017; Cerchione et al. 2021; DGHO 2022; Middeke et al. 2022; Pirozzi und Yan 2021; [3] = [1] × [2]; [4]: Nagel et al. 2017; [6]: GKV-Spitzenverband 2023</p> <p>AML: Akute myeloische Leukämie; DGHO: Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; IDH1: Isocitrat-Dehydrogenase-1; RKI: Robert Koch-Institut; ZfKD: Zentrum für Krebsregisterdaten</p> <p>Quellen: Bullinger et al. 2017; Cerchione et al. 2021; Destatis 2022a; DGHO 2022; GKV-Spitzenverband 2023; Middeke et al. 2022; Nagel et al. 2017; Pirozzi und Yan 2021; RKI 2021; ZfKD 2022</p>			

Für die Behandlung mit Ivosidenib kommen insgesamt 49 – 139 Patienten, davon 43 – 123 in der GKV, in Frage.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-2 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. 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 3-2: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Ivosidenib in Kombination mit Azacitidin	Tibsovo® in Kombination mit Azacitidin wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit neu diagnostizierter AML mit einer IDH1-R132-Mutation, die für eine Standard-Induktionstherapie nicht geeignet sind	Erheblich	43 – 123
AML: Akute myeloische Leukämie, GKV: Gesetzliche Krankenversicherung, IDH1: Isocitrat-Dehydrogenase-1			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-2 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Berechnung der Anzahl der Patienten in der GKV wird in den Abschnitten 3.2.3 und 3.2.4 dargestellt.

Das Ausmaß des Zusatznutzens wird als erheblich eingestuft, da Ivosidenib in Kombination mit Azacitidin in der Studie AGILE eine nachhaltige und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte große Verbesserung des patientenrelevanten Nutzens darstellt, insbesondere eine erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer um mehr als 21 Monate.

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.

Zur Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation wurde im Mai 2022 eine orientierende Literaturrecherche durchgeführt, die im April 2023 aktualisiert wurde. Diese fand über MEDLINE über Pubmed, der blood Datenbank der American Society of Hematology und auf relevanten Seiten wie zum Beispiel von Fachgesellschaften und Vereinigungen im Bereich der Onkologie statt.

Zur Beschreibung des therapeutischen Bedarfs innerhalb der Erkrankung wurden die Leitlinien der DGHO, European Society for Medical Oncology (ESMO) und der European LeukemiaNet (ELN)-Klassifikation von 2022 herangezogen.

Zur Identifikation der epidemiologischen Daten wurde ebenso eine orientierende Literaturrecherche auf den oben genannten Datenbanken durchgeführt. Zudem wurden Zahlen des RKI, insbesondere aus dem Report „Krebs in Deutschland für 2017/2018“ und der Aktualisierung für 2019 und Daten des Statistischen Bundesamtes herangezogen. Die Recherchen erfolgten im Mai 2022 und April 2023.

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. Baum H. 2019. *FAB-Klassifikation*, in: Gressner A. M. und Arndt T. (Hrsg.), *Lexikon der Medizinischen Laboratoriumsdiagnostik*. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, S. 836–836.
2. Bennett J. M., Catovsky D., Daniel M.-T., Flandrin G., Galton D. A. G., Gralnick H. R. und Sultan, C. 1976. *Proposals for the Classification of the Acute Leukaemias: French-American-British (FAB) Co-operative Group*. *British Journal of Haematology* 33 (45 I.), S. 451–458.
3. Bochennek K., Simon A., Laws H.-J., Groll A. H. und Lehrnbecher, T. 2021. *Fieber während der Granulozytopenie bei krebskranken Kindern und Jugendlichen*. *Monatsschrift Kinderheilkunde : Organ der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde* 169 (5), S. 443–450.
4. Brandts C., Kim A. und Serve, H. 2018. *Die Akute Myeloische Leukämie (AML) des Erwachsenen: Wissenswerte Informationen rund um die AML für Patienten und Angehörige*. Verfügbar unter: <https://www.leukaemihilfe-rhein-main.de/files/filemanager/akute-myeloische-leukaemie.pdf?msckid=cbbb29c6cd4e11ec8ba5e222372e31e9>, abgerufen am: 24.04.2023.
5. Bullinger L., Döhner K. und Döhner, Hartmut 2017. *Genomics of Acute Myeloid Leukemia Diagnosis and Pathways*. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 35 (9), S. 934–946.
6. Cerchione C., Romano A., Daver N., DiNardo C., Jabbour E. J., Konopleva M., Ravandi-Kashani F., Kadia T., Martelli M. P., Isidori A., Martinelli G. und Kantarjian, Hagop 2021. *IDH1/IDH2 Inhibition in Acute Myeloid Leukemia*. *Frontiers in oncology* 11 (639387), S. 1–9.
7. Cortes J. E., Heidel F. H., Hellmann A., Fiedler W., Smith B. D., Robak T., Montesinos P., Pollyea D. A., DesJardins P., Ottmann O., Ma W. W., Shaik M. N., Laird A. D., Zeremski M., O'Connell A., Chan G. und Heuser, Michael 2019. *Randomized comparison of low dose cytarabine with or without glasdegib in patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia or high-risk myelodysplastic syndrome*. *Leukemia* 33 (2), S. 379–389.
8. Cortes J. E. und Mehta, Priyanka 2021. *Determination of fitness and therapeutic options in older patients with acute myeloid leukemia*. *American journal of hematology* 96 (4), S. 493–507.

9. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO) 2022. *Akute Myeloische Leukämie (AML)*. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/akute-myeloische-leukaemie-aml/@@guideline/html/index.html>, abgerufen am: 21.04.2023.
10. Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ) 2020. *Leukämie bei Erwachsenen: Einteilung*. Verfügbar unter: <https://www.krebsinformationsdienst.de/tumorarten/leukaemien/einteilung.php>, abgerufen am: 13.06.2023.
11. DiNardo C. D., Jonas B. A., Pullarkat V., Thirman M. J., Garcia J. S., Wei A. H., Konopleva M., Döhner H., Letai A., Fenaux P., Koller E., Havelange V., Leber B., Esteve J., Wang J., Pejsa V., Hájek R., Porkka K., Illés Á., Lavie D., Lemoli R. M., Yamamoto K., Yoon S.-S., Jang J.-H., Yeh S.-P., Turgut M., Hong W.-J., Zhou Y., Potluri J. und Pratz, Keith W. 2020. *Azacitidine and Venetoclax in Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia*. The New England journal of medicine 383 (7), S. 617–629.
12. DiNardo C. D., Ravandi F., Agresta S., Konopleva M., Takahashi K., Kadia T., Routbort M., Patel K. P., Mark B., Pierce S., Garcia-Manero G., Cortes J. und Kantarjian, Hagop 2015. *Characteristics, clinical outcome, and prognostic significance of IDH mutations in AML*. American journal of hematology 90 (8), S. 732–736.
13. Döhner H., Wei A. H., Appelbaum F. R., Craddock C., DiNardo C. D., Dombret H., Ebert B. L., Fenaux P., Godley L. A., Hasserjian R. P., Larson R. A., Levine R. L., Miyazaki Y., Niederwieser D., Ossenkoppele G. J., Röllig C., Sierra J., Stein E. M., Tallman M. S., Tien H.-F., Wang J., Wierzbowska A. und Löwenberg, Bob 2022. *Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN*. Blood 140 (12), S. 1345-1377.
14. European Medicines Agency (EMA) 2023. *EMA/COMP position on review of criteria for orphan designation of an orphan medicinal product submitted for marketing authorisation application: Tibsovo (ivosidenib); Sponsor: Les Laboratoires Servier. EMADOC-360526170-1417853*. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report/tibsovo-orphan-maintenance-assessment-report-initial-authorisation_en.pdf, abgerufen am: 13.05.2023.
15. GKV-Spitzenverband 2023. *Kennzahlen der gesetzlichen Krankenversicherung: zuletzt aktualisiert: März 2023*. Verfügbar unter: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/grafiken/gkv_kennzahlen/kennzahlen_gkv_2022_q4/20230329_GKV_Kennzahlen_Booklet_Q4-2022_300dpi_barrierefrei.pdf, abgerufen am: 19.04.2023.
16. Hao Q., Foroutan F., Han M. A., Devji T., Nampo F. K., Mukherjee S., Alibhai S. M. H., Rosko A., Sekeres M. A., Guyatt G. H. und Brignardello-Petersen, Romina 2022. *Prognosis of older patients with newly diagnosed AML undergoing antileukemic therapy: A systematic review*. PloS one 17 (12), S. e0278578.
17. Heuser M., Ofran Y., Boissel N., Brunet Mauri S., Craddock C., Janssen J., Wierzbowska A. und Buske, C. 2020. *Acute myeloid leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology 31 (6), S. 697–712.
18. Heuser M., Thol F. und Ganser, Arnold 2016. *Clonal Hematopoiesis of Indeterminate Potential*. Deutsches Arzteblatt international 113 (18), S. 317–322.

19. Hugler M. 2022. *Präsentation Hämatopoese*. Verfügbar unter:
<https://view.genial.ly/6221f568a6de16001a6984f5/interactive-content-prsentation-hamatopoese>, abgerufen am: 05.12.2022.
20. Issa G. C. und DiNardo, Courtney D. 2021. *Acute myeloid leukemia with IDH1 and IDH2 mutations: 2021 treatment algorithm*. Blood cancer journal 11 (6), S. 1–7.
21. Juliusson G., Antunovic P., Derolf A., Lehmann S., Möllgård L., Stockelberg D., Tidefelt U., Wahlin A. und Höglund, Martin 2009. *Age and acute myeloid leukemia: real world data on decision to treat and outcomes from the Swedish Acute Leukemia Registry*. Blood 113 (18), S. 4179–4187.
22. Khoury J. D., Solary E., Abla O., Akkari Y., Alaggio R., Apperley J. F., Bejar R., Berti E., Busque L., Chan J. K. C., Chen W., Chen X., Chng W.-J., Choi J. K., Colmenero I., Coupland S. E., Cross N. C. P., Jong D. de, Elghetany M. T., Takahashi E., Emile J.-F., Ferry J., Fogelstrand L., Fontenay M., Germing U., Gujral S., Haferlach T., Harrison C., Hodge J. C., Hu S., Jansen J. H., Kanagal-Shamanna R., Kantarjian H. M., Kratz C. P., Li X.-Q., Lim M. S., Loeb K., Loghavi S., Marcogliese A., Meshinchi S., Michaels P., Naresh K. N., Natkunam Y., Nejati R., Ott G., Padron E., Patel K. P., Patkar N., Picarsic J., Platzbecker U., Roberts I., Schuh A., Sewell W., Siebert R., Tembhare P., Tyner J., Verstovsek S., Wang W., Wood B., Xiao W., Yeung C. und Hochhaus, Andreas 2022. *The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms*. Leukemia 36 (7), S. 1703–1719.
23. Kompetenznetz Leukämien 2015a. *Blut und Blutbildung*. Verfügbar unter:
https://www.kompetenznetz-leukaemie.de/content/e60/e13935/e8895/index_ger.html?preview=preview, abgerufen am: 12.06.2022.
24. Kompetenznetz Leukämien 2015b. *Klassifikation*. Verfügbar unter:
https://www.kompetenznetz-leukaemie.de/content/e50/e51836/e51841/index_ger.html?preview=preview, abgerufen am: 13.06.2023.
25. Kouchkovsky I. de und Abdul-Hay, M. 2016. *'Acute myeloid leukemia: a comprehensive review and 2016 update'*. Blood cancer journal 6 (7), S. e441.
26. Kraywinkel K. und Spix, Claudia 2017. *Epidemiologie akuter Leukämien in Deutschland*. Der Onkologe 23 (7), S. 499–503.
27. Leukemia & Lymphoma Society 2019. *The AML Guide: Information for Patients and Caregivers*. Verfügbar unter:
https://www.lls.org/sites/default/files/file_assets/AML_Guide_FINAL2019.pdf, abgerufen am: 24.04.2024.
28. Medeiros B. C., Fathi A. T., DiNardo C. D., Pollyea D. A., Chan S. M. und Swords, R. 2017. *Isocitrate dehydrogenase mutations in myeloid malignancies*. Leukemia 31 (2), S. 272–281.
29. Middeke J. M., Metzeler K. H., Röllig C., Krämer M., Eckardt J.-N., Stasik S., Greif P. A., Spiekermann K., Rothenberg-Thurley M., Krug U., Braess J., Krämer A., Hochhaus A., Brümmendorf T. H., Naumann R., Steffen B., Einsele H., Schaich M., Burchert A., Neubauer A., Görlich D., Sauerland C., Schäfer-Eckart K., Schliemann C., Krause S. W., Hänel M., Frickhofen N., Noppeney R., Kaiser U., Kaufmann M., Kunadt D., Wörmann

- B., Sockel K., Bonin M. von, Herold T., Müller-Tidow C., Platzbecker U., Berdel W. E., Serve H., Baldus C. D., Ehninger G., Schetelig J., Hiddemann W., Bornhäuser M., Stölzel F. und Thiede, Christian 2022. *Differential impact of IDH1/2 mutational subclasses on outcome in adult AML: results from a large multicenter study*. *Blood advances* 6 (5), S. 1394–1405.
30. Nagel G., Weber D., Fromm E., Erhardt S., Lübbert M., Fiedler W., Kindler T., Krauter J., Brossart P., Kündgen A., Salih H. R., Westermann J., Wulf G., Hertenstein B., Wattad M., Götze K., Kraemer D., Heinicke T., Girschikofsky M., Derigs H. G., Horst H. A., Rudolph C., Heuser M., Göhring G., Teleanu V., Bullinger L., Thol F., Gaidzik V. I., Paschka P., Döhner K., Ganser A., Döhner H. und Schlenk, R. F. 2017. *Epidemiological, genetic, and clinical characterization by age of newly diagnosed acute myeloid leukemia based on an academic population-based registry study (AMLSG BiO)*. *Annals of hematology* 96 (12), S. 1993–2003.
31. Paschka P., Schlenk R. F., Gaidzik V. I., Habdank M., Krönke J., Bullinger L., Späth D., Kayser S., Zucknick M., Götze K., Horst H.-A., Germing U., Döhner H. und Döhner, Konstanze 2010. *IDH1 and IDH2 mutations are frequent genetic alterations in acute myeloid leukemia and confer adverse prognosis in cytogenetically normal acute myeloid leukemia with NPM1 mutation without FLT3 internal tandem duplication*. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 28 (22), S. 3636–3643.
32. Pelcovits A. und Niroula, Rabin 2020. *Acute Myeloid Leukemia: A Review*. *Rhode Island medical journal* (2013) 103 (3), S. 38–40.
33. Pirozzi C. J. und Yan, Hai 2021. *The implications of IDH mutations for cancer development and therapy*. *Nature reviews. Clinical oncology* 18 (10), S. 645–661.
34. Pollyea D. A., Altman J. K., Bhatt V. R. et al. 2023. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Acute Myeloid Leukemia Version 3.2022*.
35. Pollyea D. A., DiNardo C. D., Arellano M. L., Pigneux A., Fiedler W., Konopleva M., Rizzieri D. A., Smith B. D., Shinagawa A., Lemoli R. M., Dail M., Duan Y., Chyla B., Potluri J., Miller C. L. und Kantarjian, Hagop M. 2022. *Impact of Venetoclax and Azacitidine in Treatment-Naïve Patients with Acute Myeloid Leukemia and IDH1/2 Mutations*. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* 28 (13), S. 2753–2761.
36. Prassek V. V., Rothenberg-Thurley M., Sauerland M. C., Herold T., Janke H., Ksienzyk B., Konstandin N. P., Goerlich D., Krug U., Faldum A., Berdel W. E., Wörmann B., Braess J., Schneider S., Subklewe M., Bohlander S. K., Hiddemann W., Spiekermann K. und Metzeler, Klaus H. 2018. *Genetics of acute myeloid leukemia in the elderly: mutation spectrum and clinical impact in intensively treated patients aged 75 years or older*. *Haematologica* 103 (11), S. 1853–1861.
37. Robert Koch-Institut (RKI) 2021. *Krebs in Deutschland für 2017/2018, 13. Ausgabe*. Verfügbar unter:
https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2021/krebs_in_deutschland_2021.pdf;jsessionid=9F39410A8326AAD41D63A5B29EC4B75A.internet101?__blob=publicationFile, abgerufen am: 23.04.2023.

38. Sargas C., Ayala R., Larráyoiz M. J., Chillón M. C., Rodríguez-Arboli E., Bilbao C., La Prados de Torre E., Martínez-Cuadrón D., Rodríguez-Veiga R., Boluda B., Gil C., Bernal T., Bergua J., Algarra L., Tormo M., Martínez-Sánchez P., Soria E., Serrano J., Alonso-Dominguez J. M., García R., Amigo M. L., Herrera-Puente P., Sayas M. J., Lavilla-Rubira E., Martínez-López J., Calasanz M. J., García-Sanz R., Pérez-Simón J. A., Gómez Casares M. T., Sánchez-García J., Barragán E. und Montesinos, Pau 2023. *Comparison of the 2022 and 2017 European LeukemiaNet risk classifications in a real-life cohort of the PETHEMA group*. Blood cancer journal 13 (1), S. 77.
39. Servier Deutschland GmbH 2023. *Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) Tibsovo 250 mg Filmtabletten* Stand: Mai 2023.
40. Statistisches Bundesamt (Destatis) 2022a. *Bevölkerungsstand: Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht*. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html#616584>, abgerufen am: 12.06.2023.
41. Statistisches Bundesamt (Destatis) 2022b. *Tabelle 12421-001: Vorausberechneter Bevölkerungsstand: Deutschland, Stichtag, Varianten der Bevölkerungsvorausberechnung (Ergebnisse der 15. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung [Basis: 31.12.2021]) Vorausberechneter Bevölkerungsstand - Ergebnisse der 15. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung*. Verfügbar unter: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?operation=abruftabelleBearbeiten&levelindex=1&levelid=1684316727923&auswahloperation=abruftabelleAuspraegungAuswaehlen&auswahlverzeichnis=ordnungsstruktur&auswahlziel=werteabruf&code=12421-0001&auswahltext=&werteabruf=Werteabruf#abreadcrumb>, abgerufen am: 17.05.2023.
42. Tumorregister München 2021. *ICD-10 C92.0: Akute myeloblastische Leukämie (AML): Inzidenz und Mortalität*. Verfügbar unter: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/base/bC920_G-ICD-10-C92.0-Akute-myel.-Leukaemie-Inzidenz-und-Mortalitaet.pdf, abgerufen am: 24.04.2023.
43. Waitkus M. S., Diplas B. H. und Yan, Hai 2018. *Biological Role and Therapeutic Potential of IDH Mutations in Cancer*. Cancer cell 34 (2), S. 186–195.
44. Ward P. S., Patel J., Wise D. R., Abdel-Wahab O., Bennett B. D., Collier H. A., Cross J. R., Fantin V. R., Hedvat C. V., Perl A. E., Rabinowitz J. D., Carroll M., Su S. M., Sharp K. A., Levine R. L. und Thompson, Craig B. 2010. *The common feature of leukemia-associated IDH1 and IDH2 mutations is a neomorphic enzyme activity converting alpha-ketoglutarate to 2-hydroxyglutarate*. Cancer cell 17 (3), S. 225–234.
45. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut (ZfKD) 2022. *Datenbankabfrage mit Schätzung der Inzidenz, Prävalenz und des Überlebens von Krebs in Deutschland auf Basis der epidemiologischen Landeskrebsregisterdaten (DOI: 10.18444/5.03.01.0005.0015.0002 [Inzidenz, Prävalenz]; DOI: 10.18444/5.03.01.0005.0014.0001 [Überleben]). Mortalitätsdaten bereitgestellt vom Statistischen Bundesamt.: Diagnose C91-95, C92*. Verfügbar unter: <https://www.krebsdaten.de/abfrage>, abgerufen am: 12.06.2022.

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 3-3 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation 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 3-3: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Ivosidenib	Erwachsene mit neu diagnostizierter AML mit einer IDH1-R132-Mutation, die für eine Standard-Induktionschemotherapie nicht geeignet sind	kontinuierlich (täglich)	365	1
Azacitidin		zyklisch (an Tag 1 bis 7 eines 28-Tage-Zyklus)	13,04	7
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Azacitidin				
Azacitidin	Erwachsene mit neu diagnostizierter AML mit einer IDH1-R132-Mutation, die für eine Standard-Induktionschemotherapie nicht geeignet sind	zyklisch (an Tag 1 bis 7 eines 28-Tage-Zyklus)	13,04	7
Decitabin				
Decitabin	Erwachsene mit neu diagnostizierter AML mit einer IDH1-R132-Mutation, die für eine Standard-Induktionschemotherapie nicht geeignet sind	zyklisch (an Tag 1 bis 5 eines 4-Wochen-Zyklus)	13,04	5
Glasdegib in Kombination mit niedrig dosiertem Cytarabin				
Glasdegib	Erwachsene mit neu diagnostizierter AML mit einer IDH1-R132-Mutation, die für eine Standard-Induktionschemotherapie nicht geeignet sind	kontinuierlich (täglich)	365	1
Cytarabin		zyklisch (an Tag 1 bis 10 eines 28-Tage-Zyklus)	13,04	10
Venetoclax in Kombination mit Azacitidin				
Venetoclax	Erwachsene mit neu diagnostizierter AML mit einer IDH1-R132-Mutation, die für eine Standard-Induktionschemotherapie nicht geeignet sind	kontinuierlich (täglich)	365	1
Azacitidin		zyklisch (an Tag 1 bis 7 eines 28-Tage-Zyklus)	13,04	7
Venetoclax in Kombination mit Decitabin				
Venetoclax	Erwachsene mit neu diagnostizierter AML mit ei-	kontinuierlich (täglich)	365	1

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)
Decitabin	ner IDH1-R132-Mutation, die für eine Standard-Induktionschemotherapie nicht geeignet sind	zyklisch (an Tag 1 bis 5 eines 4-Wochen-Zyklus)	13,04	5
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>AML: Akute myeloische Leukämie; IDH1: Isocitrat-Dehydrogenase-1</p>				

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

Tabelle 3-3 zeigt die Angaben zu den Behandlungsmodi des zu bewertenden Arzneimittels Ivosidenib in Kombination mit Azacitidin und der vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie (Azacitidin oder Decitabin oder Glasdegib in Kombination mit niedrig dosiertem Cytarabin oder Venetoclax in Kombination mit Azacitidin oder Venetoclax in Kombination mit Decitabin) (G-BA 2022). Das Anwendungsgebiet umfasst erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter AML mit einer IDH1-R132-Mutation, die für eine Standard-Induktionschemotherapie nicht geeignet sind. Entsprechend der Fachinformation werden die Angaben zum Behandlungsmodus sowohl beim zu bewertenden Arzneimittel Ivosidenib, dessen Kombinationspartner Azacitidin als auch bei den Therapien der zweckmäßigen Vergleichstherapie entnommen (AbbVie Deutschland GmbH 2022; AIRA Pharm GmbH 2021; Janssen-Cilag International NV 2021; Pfizer Pharma GmbH 2022; Servier Deutschland GmbH 2023; Stadapharm GmbH 2020).

Zu bewertendes Arzneimittel

Ivosidenib in Kombination mit Azacitidin

Gemäß Fachinformation erfolgt die Gabe von Ivosidenib oral als 500 mg Ivosidenib (2×250 mg) kontinuierlich einmal täglich (Servier Deutschland GmbH 2023). Da keine maximale Therapiedauer angegeben ist, wird die Behandlung so lange durchgeführt, wie der Patient keine Anzeichen für eine Krankheitsprogression und keine inakzeptable Toxizität zeigt. Somit ergeben sich 365 Behandlungstage pro Jahr (Servier Deutschland GmbH 2023).

Zusätzlich erfolgt die Gabe von Azacitidin gemäß Fachinformation jeweils an Tag 1 – 7 eines 28-tägigen Zyklus in einer Dosierung von 75 mg/m^2 subkutan oder intravenös (AIRA Pharm GmbH 2021). Da keine maximale Therapiedauer angegeben ist, wird die Behandlung so lange durchgeführt, wie der Patient davon profitiert, oder bis eine Progression der Erkrankung eintritt. Unter Annahme einer rechnerischen Behandlungsdauer von 365 Tagen ergeben sich insgesamt 13,04 Zyklen und 91,28 Behandlungstage pro Jahr (AIRA Pharm GmbH 2021).

Ivosidenib soll an den Tagen in Kombination mit Azacitidin vor Azacitidin verabreicht werden (Servier Deutschland GmbH 2023).

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Angaben zum Behandlungsmodus von Azacitidin

Gemäß Fachinformation erfolgt die Gabe von Azacitidin jeweils an Tag 1 – 7 eines 28-tägigen Zyklus in einer Dosierung von 75 mg/m² Körperoberfläche subkutan oder intravenös (AIRA Pharm GmbH 2021). Da keine maximale Therapiedauer angegeben ist, wird die Behandlung so lange durchgeführt, wie der Patient davon profitiert, oder bis eine Progression der Erkrankung eintritt. Unter Annahme einer rechnerischen Behandlungsdauer von 365 Tagen ergeben sich insgesamt 13,04 Zyklen und 91,28 Behandlungstage pro Jahr (AIRA Pharm GmbH 2021).

Angaben zum Behandlungsmodus von Decitabin

Gemäß Fachinformation erfolgt die Gabe von Decitabin intravenös an Tag 1 bis 5 eines 4-Wochen-Zyklus täglich über 1 Stunde in einer Dosis von 20 mg/m² Körperoberfläche (Janssen-Cilag International NV 2021). Da keine maximale Therapiedauer angegeben ist, wird die Behandlung so lange durchgeführt, wie der Patient keine Anzeichen für eine Krankheitsprogression und keine inakzeptable Toxizität zeigt. Unter Annahme einer rechnerischen Behandlungsdauer von 365 Tagen ergeben sich insgesamt 13,04 Zyklen und 65,20 Behandlungstage pro Jahr (Janssen-Cilag International NV 2021).

Angaben zum Behandlungsmodus von Glasdegib in Kombination mit niedrig dosiertem Cytarabin

Gemäß Fachinformation erfolgt die Gabe von Glasdegib oral in einer Dosis von einmal täglich 100 mg in Kombination mit niedrig dosiertem Cytarabin (Pfizer Pharma GmbH 2022). Da keine maximale Therapiedauer angegeben ist, wird die Behandlung so lange durchgeführt, wie der Patient keine Anzeichen für eine Krankheitsprogression und keine inakzeptable Toxizität zeigt. Unter Annahme einer rechnerischen Behandlungsdauer von 365 Tagen ergeben sich insgesamt 365 Behandlungstage pro Jahr (Pfizer Pharma GmbH 2022).

Als niedrig-dosiertes Therapieschema wird Cytarabin entsprechend der Fachinformation und der aktuellen Leitlinienempfehlung subkutan zweimal täglich in einer Dosis von 20 mg an den Tagen 1 – 10 eines 28-Tage Zyklus injiziert (DGHO 2022; Stadapharm GmbH 2020). Da keine maximale Therapiedauer angegeben ist, wird die Behandlung so lange durchgeführt, wie der Patient keine Anzeichen für eine Krankheitsprogression und keine inakzeptable Toxizität zeigt. Unter Annahme einer rechnerischen Behandlungsdauer von 365 Tagen ergeben sich insgesamt 13,04 Zyklen und 130,40 Behandlungstage pro Jahr.

Angaben zum Behandlungsmodus von Venetoclax in Kombination mit Azacitidin

Gemäß Fachinformation erfolgt die Gabe von Venetoclax bei akuter myeloischer Leukämie einmal täglich oral, in einer Dosis, die über drei Tage auf 400 mg pro Tag aufdosiert wird (AbbVie Deutschland GmbH 2022). An Tag 1 beträgt die Dosis 100 mg, an Tag 2 200 mg und ab Tag 3 400 mg Venetoclax pro Tag. Da keine maximale Therapiedauer angegeben ist, wird die Behandlung so lange durchgeführt, wie der Patient keine Anzeichen für eine Krankheits-

progression und keine inakzeptable Toxizität zeigt. Unter Annahme einer rechnerischen Behandlungsdauer von 365 Tagen ergeben sich insgesamt 365 Behandlungstage pro Jahr (AbbVie Deutschland GmbH 2022).

Zusätzlich erfolgt die Gabe von Azacitidin gemäß Fachinformation jeweils an Tag 1 – 7 eines 28-tägigen Zyklus in einer Dosierung von 75 mg/m² subkutan oder intravenös (AIRA Pharm GmbH 2021). Da keine maximale Therapiedauer angegeben ist, wird die Behandlung so lange durchgeführt, wie der Patient davon profitiert, oder bis eine Progression der Erkrankung eintritt. Unter Annahme einer rechnerischen Behandlungsdauer von 365 Tagen ergeben sich insgesamt 13,04 Zyklen und 91,28 Behandlungstage pro Jahr (AIRA Pharm GmbH 2021).

Angaben zum Behandlungsmodus von Venetoclax in Kombination mit Decitabin

Gemäß Fachinformation erfolgt die Gabe von Venetoclax bei akuter myeloischer Leukämie einmal täglich oral, in einer Dosis, die über drei Tage auf 400 mg pro Tag aufdosiert wird (AbbVie Deutschland GmbH 2022). An Tag 1 beträgt die Dosis 100 mg, an Tag 2 200 mg und ab Tag 3 400 mg Venetoclax pro Tag. Da keine maximale Therapiedauer angegeben ist, wird die Behandlung so lange durchgeführt, wie der Patient keine Anzeichen für eine Krankheitsprogression und keine inakzeptable Toxizität zeigt. Unter Annahme einer rechnerischen Behandlungsdauer von 365 Tagen ergeben sich insgesamt 365 Behandlungstage pro Jahr (AbbVie Deutschland GmbH 2022).

Zusätzlich erfolgt die Gabe von Decitabin gemäß Fachinformation intravenös an Tag 1 bis 5 eines 4-Wochen-Zyklus täglich über 1 Stunde in einer Dosis von 20 mg/m² Körperoberfläche (Janssen-Cilag International NV 2021). Da keine maximale Therapiedauer angegeben ist, wird die Behandlung so lange durchgeführt, wie der Patient keine Anzeichen für eine Krankheitsprogression und keine inakzeptable Toxizität zeigt. Unter Annahme einer rechnerischen Behandlungsdauer von 365 Tagen ergeben sich insgesamt 13,04 Zyklen und 65,20 Behandlungstage pro Jahr (Janssen-Cilag International NV 2021).

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Ivosidenib	Erwachsene mit neu diagnostizierter AML mit einer IDH1-R132-Mutation, die für eine Standard-Induktionstherapie nicht geeignet sind	kontinuierlich (täglich)	365
Azacitidin		zyklisch (an Tag 1 bis 7 eines 28-Tage-Zyklus)	91,28
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Azacitidin			
Azacitidin	Erwachsene mit neu diagnostizierter AML mit einer IDH1-R132-Mutation, die für eine Standard-Induktionstherapie nicht geeignet sind	zyklisch (an Tag 1 bis 7 eines 28-Tage-Zyklus)	91,28
Decitabin			
Decitabin	Erwachsene mit neu diagnostizierter AML mit einer IDH1-R132-Mutation, die für eine Standard-Induktionstherapie nicht geeignet sind	zyklisch (an Tag 1 bis 5 eines 4-Wochen-Zyklus)	65,20
Glasdegib in Kombination mit niedrig dosiertem Cytarabin			
Glasdegib	Erwachsene mit neu diagnostizierter AML mit einer IDH1-R132-Mutation, die für eine Standard-Induktionstherapie nicht geeignet sind	kontinuierlich (täglich)	365
Cytarabin		zyklisch (an Tag 1 bis 10 eines 28-Tage-Zyklus)	130,40
Venetoclax in Kombination mit Azacitidin			
Venetoclax	Erwachsene mit neu diagnostizierter AML mit einer IDH1-R132-Mutation, die für eine Standard-Induktionstherapie nicht geeignet sind	kontinuierlich (täglich)	365
Azacitidin		zyklisch (an Tag 1 bis 7 eines 28-Tage-Zyklus)	91,28
Venetoclax in Kombination mit Decitabin			
Venetoclax	Erwachsene mit neu diagnostizierter AML mit einer IDH1-R132-Mutation, die für eine Standard-Induktionstherapie nicht geeignet sind	kontinuierlich (täglich)	365
Decitabin		zyklisch (an Tag 1 bis 5 eines 4-Wochen-Zyklus)	65,20

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
	onschemotherapie nicht geeignet sind		
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>AML: Akute myeloische Leukämie; IDH1: Isocitrat-Dehydrogenase-1</p>			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-5 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 3-5: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Ivosidenib	Erwachsene mit neu diagnostizierter AML mit einer IDH1-R132-Mutation, die für eine Standard-Induktionschemotherapie nicht geeignet sind	365	500 mg	182.500 mg (= 365 × 2 × 250 mg; 730 Filmtabletten à 250 mg)
Azacitidin	Erwachsene mit neu diagnostizierter AML mit einer IDH1-R132-Mutation, die für eine Standard-Induktionschemotherapie nicht geeignet sind	91,28	143,25 mg (= 75 mg/m ² KOF ¹)	13.075,86 mg (= 91,28 × 143,25 mg; 91,28 × Durchstechflaschen à 150 mg)
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Azacitidin				
Azacitidin	Erwachsene mit neu diagnostizierter AML mit einer IDH1-R132-Mutation, die für eine Standard-Induktionschemotherapie nicht geeignet sind	91,28	143,25 mg (= 75 mg/m ² KOF ¹)	13.075,86 mg (= 91,28 × 143,25 mg; 91,28 × Durchstechflaschen à 150 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)
	Standard-Induktionschemotherapie nicht geeignet sind			150 mg)
Decitabin				
Decitabin	Erwachsene mit neu diagnostizierter AML mit einer IDH1-R132-Mutation, die für eine Standard-Induktionschemotherapie nicht geeignet sind	65,20	38,2 mg (= 20 mg/m ² KOF ¹)	2.490,64 mg (= 65,20 × 38,2 mg; 65,20 × Injektionslösungskonzentrat à 50 mg)
Glasdegib in Kombination mit niedrig dosiertem Cytarabin				
Glasdegib	Erwachsene mit neu diagnostizierter AML mit einer IDH1-R132-Mutation, die für eine Standard-Induktionschemotherapie nicht geeignet sind	365	100 mg	36.500 mg (= 365 × 100 mg; 365 Filmtabletten à 100 mg)
Cytarabin		130,40	20 mg	5.216 mg (= 130,40 × 2 × 20 mg; 130,40 × Injektionslösung à 40 mg)
Venetoclax in Kombination mit Azacitidin				
Venetoclax	Erwachsene mit neu diagnostizierter AML mit einer IDH1-R132-Mutation, die für eine Standard-Induktionschemotherapie nicht geeignet sind	365	400 mg ²	1. Jahr: 145.500 mg (= 1 × 100 mg + 1 × 2 × 100 mg + 363 × 4 × 100 mg; 1.455 Filmtabletten à 100 mg) Folgejahre: 146.000 mg (= 365 × 4 × 100 mg; 1.460 Filmtabletten à 100 mg)
Azacitidin		91,28	143,25 mg (= 75 mg/m ² KOF ¹)	13.075,86 mg (= 91,28 × 143,25 mg; 91,28 × Durchstechflaschen à 150 mg)
Venetoclax in Kombination mit Decitabin				
Venetoclax	Erwachsene mit neu diagnostizierter AML mit einer IDH1-R132-Mutation, die für eine Standard-Induktionschemotherapie nicht geeignet sind	365	400 mg ²	1. Jahr: 145.500 mg (= 1 × 100 mg + 1 × 2 × 100 mg + 363 × 4 × 100 mg; 1.455 Filmtabletten à 100 mg) Folgejahre: 146.000 mg (= 365 × 4 × 100 mg; 1.460 Filmtabletten à 100 mg)
Decitabin		65,20	38,2 mg (= 20 mg/m ² KOF ¹)	2.490,64 mg (= 65,20 × 38,2 mg; 65,20 × Injektionslösungskonzentrat à 50 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)
<p>1: Die Dosierung erfolgt entsprechend einer durchschnittlichen Körperoberfläche eines Erwachsenen von 1,91 m² (berechnet mit der DuBois-Formel (Mattar 1989) basierend bei einer durchschnittlichen Körpergröße von 172,5 cm und einem Gewicht von 77,7 kg gemäß der Ergebnisse zum Mikrozensus des Statistischen Bundesamtes für das Jahr 2021 (Destatis 2023))</p> <p>2: Es erfolgt eine Aufdosierung: 100 mg an Tag 1; 200 mg an Tag 2, 400 mg ab Tag 3</p> <p>AML: Akute myeloische Leukämie; IDH1: Isocitrat-Dehydrogenase-1; m²: Quadratmeter; KOF: Körperoberfläche; kg: Kilogramm; mg: Milligramm</p>				

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

Basis für den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patienten sind die Angaben zur Dosierung in den jeweiligen Fachinformationen bzw. in der Leitlinie der Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO) „Akute Myeloische Leukämie“ und die anhand der Therapiedauer abgeleiteten Behandlungstage pro Patienten und Jahr (DGHO 2022). Für die Berechnung des Jahresverbrauchs des Arzneimittels wird jeweils eine therapeutisch angemessene und für die GKV kosteneffiziente Packung bzw. Packungskombination verwendet. Die Verfügbarkeit der verschiedenen Arzneimittel, die Packungsgrößen, Preise und Rabatte wurden der Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände e. V. (ABDA)-Datenbank (Stand: 15.04.2023) entnommen (ABDATA 2023).

Gemäß dem Vorgehen des G-BA werden für die Kalkulation standardisierte Durchschnittswerte für Arzneimittel berücksichtigt, bei denen eine patientenindividuelle Dosierung entsprechend der Körperoberfläche erfolgt. Die Berechnung der Körperoberfläche erfolgt mit Hilfe der DuBois-Formel (Mattar 1989):

$$\text{Körperoberfläche [m}^2\text{]} = 0,007184 \times \text{Körpergewicht [kg]}^{0,425} \times \text{Körpergröße [cm]}^{0,725}$$

Daraus ergibt sich eine durchschnittliche Körperoberfläche eines Erwachsenen von 1,91 m² bei einer durchschnittlichen Größe von 172,5 cm und einem Gewicht von 77,7 kg gemäß den Ergebnissen des Mikrozensus des Statistischen Bundesamtes für das Jahr 2021 (Destatis 2023). Der entstehende Verwurf wird bei der Kalkulation des Verbrauchs rechnerisch miteinbezogen.

Zu bewertendes Arzneimittel

Ivosidenib in Kombination mit Azacitidin

Gemäß Fachinformation erfolgt die Gabe von Ivosidenib oral als 500 mg täglich (je 2 Tabletten à 250 mg). Daraus ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 182.500 mg pro Patient (= 250 mg pro Tablette × 2 Tabletten pro Tag × 365 Behandlungstage pro Jahr, 730 Filmtabletten à 250 mg) (Servier Deutschland GmbH 2023).

Zusätzlich wird Azacitidin gemäß Fachinformation als subkutane oder intravenöse Injektion in einer Dosierung von 75 mg/m² Körperoberfläche an den Tagen 1 – 7 eines 28-Tage Zyklus hergestellt und verabreicht (AIRA Pharm GmbH 2021). Somit ergibt sich pro Gabe eine Dosis von 143,25 mg für einen Patienten mit der durchschnittlichen Körperoberfläche von 1,91 m². Daraus ergibt sich – ohne Berücksichtigung des anfallenden Verwurfs – ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 13.075,86 mg (= 91,28 Behandlungen pro Jahr × 143,25 mg pro Behandlung). Mit Berücksichtigung der verfügbaren Wirkstärken ergibt sich ein Verbrauch von 13.692 mg (= 91,28 Behandlungen pro Jahr × 150 mg Durchstechflaschen, 91,28 × Durchstechflaschen à 150 mg).

Dabei soll Ivosidenib an den Tagen in Kombination mit Azacitidin vor Azacitidin verabreicht werden (Servier Deutschland GmbH 2023).

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Azacitidin

Azacitidin wird gemäß Fachinformation als subkutane oder intravenöse Injektion in einer Dosierung von 75 mg/m² Körperoberfläche an den Tagen 1 – 7 eines 28-Tage Zyklus hergestellt und verabreicht (AIRA Pharm GmbH 2021). Somit ergibt sich pro Gabe eine Dosis von 143,25 mg für einen Patienten mit der durchschnittlichen Körperoberfläche von 1,91 m². Daraus ergibt sich – ohne Berücksichtigung des anfallenden Verwurfs – ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 13.075,86 mg (= 91,28 Behandlungen pro Jahr × 143,25 mg pro Behandlung). Mit Berücksichtigung der verfügbaren Wirkstärken ergibt sich ein Verbrauch von 13.692 mg (= 91,28 Behandlungen pro Jahr × 150 mg Durchstechflaschen, 91,28 × Durchstechflaschen à 150 mg).

Decitabin

Laut Fachinformation wird Decitabin intravenös an Tag 1 bis 5 eines 4-Wochen-Zyklus täglich über 1 Stunde in einer Dosis von 20 mg/m² Körperoberfläche verabreicht (Janssen-Cilag International NV 2021). Somit ergibt sich pro Gabe eine Dosis von 38,2 mg für einen Patienten mit der durchschnittlichen Körperoberfläche von 1,91 m². Daraus ergibt sich – ohne Berücksichtigung des anfallenden Verwurfs – ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 2.490,64 mg (= 65,20 Behandlungen pro Jahr × 38,2 mg pro Behandlung). Mit Berücksichtigung der verfügbaren Wirkstärken ergibt sich ein Verbrauch von 3.260 mg (= 65,20 Behandlungen pro Jahr × 50 mg Injektionslösungskonzentrat, 65,20 × Injektionslösungskonzentrat à 50 mg).

Glasdegib in Kombination mit niedrig dosiertem Cytarabin

Laut Fachinformation wird Glasdegib oral in einer Dosis von einmal täglich 100 mg in Kombination mit niedrig dosiertem Cytarabin gegeben (Pfizer Pharma GmbH 2022). Daraus ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 36.500 mg (= 365 Behandlungen pro Jahr × 100 mg pro Behandlung, 365 Filmtabletten à 100 mg).

Als niedrig-dosiertes Therapieschema wird Cytarabin entsprechend der Fachinformation und der aktuellen Leitlinienempfehlung subkutan zweimal täglich als 20 mg an den Tagen 1 – 10 eines 28-Tage Zyklus injiziert (DGHO 2022; Stadapharm GmbH 2020). Daraus ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 5.216 mg (= 130,40 Behandlungen pro Jahr × 2 × 20 mg pro Behandlung, 130,40 × 2 × 0,5 × Injektionslösung à 40 mg).

Venetoclax in Kombination mit Azacitidin

Gemäß Fachinformation wird Venetoclax bei akuter myeloischer Leukämie über drei Tage auf eine Dosis von 400 mg pro Tag aufdosiert (AbbVie Deutschland GmbH 2022). Venetoclax wird oral als 100 mg (je 1 Tablette à 100 mg) an Tag 1, 200 mg an Tag 2 (je 2 Tabletten à 100 mg) und 400 mg ab Tag 3 (je 4 Tabletten à 100 mg) täglich verabreicht. Daraus ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch im 1. Jahr von 145.500 mg (=1 × 100 mg an Tag 1 + 1 × 2 × 100 mg an Tag 2 + 363 Behandlungen pro Jahr × 4 × 100 mg pro Behandlung, 1.455 Filmtabletten à 100 mg) und in Folgejahren von 146.000 mg (= 365 Behandlungen pro Jahr × 4 × 100 mg pro Behandlung, 1.460 Filmtabletten à 100 mg).

Zusätzlich wird Azacitidin gemäß Fachinformation als subkutane oder intravenöse Injektion in einer Dosierung von 75 mg/m² Körperoberfläche an den Tagen 1 – 7 eines 28-Tage Zyklus hergestellt und verabreicht (AIRA Pharm GmbH 2021). Somit ergibt sich pro Gabe eine Dosis von 143,25 mg für einen Patienten mit der durchschnittlichen Körperoberfläche von 1,91 m². Daraus ergibt sich – ohne Berücksichtigung des anfallenden Verwurfs – ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 13.075,86 mg (= 91,28 Behandlungen pro Jahr × 143,25 mg pro Behandlung). Mit Berücksichtigung der verfügbaren Wirkstärken ergibt sich ein Verbrauch von 13.692 mg (= 91,28 Behandlungen pro Jahr × 150 mg Durchstechflaschen, 91,28 × Durchstechflaschen à 150 mg).

Venetoclax in Kombination mit Decitabin

Gemäß Fachinformation wird Venetoclax bei akuter myeloischer Leukämie über drei Tage auf eine Dosis von 400 mg pro Tag aufdosiert (AbbVie Deutschland GmbH 2022). Venetoclax wird oral als 100 mg (je 1 Tablette à 100 mg) an Tag 1, 200 mg an Tag 2 (je 2 Tabletten à 100 mg) und 400 mg ab Tag 3 (je 4 Tabletten à 100 mg) täglich verabreicht. Daraus ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch im 1. Jahr von 145.500 mg (=1 × 100 mg an Tag 1 + 1 × 2 × 100 mg an Tag 2 + 363 Behandlungen pro Jahr × 4 × 100 mg pro Behandlung, 1.455 Filmtabletten à 100 mg) und in Folgejahren von 146.000 mg (= 365 Behandlungen pro Jahr × 4 × 100 mg pro Behandlung, 1.460 Filmtabletten à 100 mg).

Zusätzlich wird Decitabin laut Fachinformation intravenös an Tag 1 bis 5 eines 4-Wochen Zyklus täglich über 1 Stunde in einer Dosis von 20 mg/m² Körperoberfläche verabreicht (Janssen-

Cilag International NV 2021). Somit ergibt sich pro Gabe eine Dosis von 38,2 mg für einen Patienten mit der durchschnittlichen Körperoberfläche von 1,91 m². Daraus ergibt sich – ohne Berücksichtigung des anfallenden Verwurfs – ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 2.490,64 mg (= 65,20 Behandlungen pro Jahr × 38,2 mg pro Behandlung). Mit Berücksichtigung der verfügbaren Wirkstärken ergibt sich ein Verbrauch von 3.260 mg (= 65,20 Behandlungen pro Jahr × 50 mg Injektionslösungskonzentrat, 65,20 × Injektionslösungskonzentrat à 50 mg).

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

Geben Sie in Tabelle 3-6 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. 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 3-6: 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
Ivosidenib (Tibsovo® 250 mg Filmtabletten, Servier Deutschland GmbH), PZN: 18503055	18.395,92 € (250 mg Filmtabletten, 60 Stück)	16.593,92 [2,00 ^a ; 1.800,00 ^b]
Azacitidin (Azacitidin Pharmascience 25 mg/ml 150 mg Injektionssuspension, AIRA Pharm GmbH), PZN: 17599076	637,38 € (40 mg, Durchstechflaschen, 1 Stück)	605,67 [2,00 ^a ; 29,71 ^b]
Cytarabin (ARA-CELL 40 mg Injektion, Stadapharm GmbH), PZN: 06983009	35,31 € (40 mg, Injektionslösung, 10 Stück)	32,17 [2,00 ^a ; 1,14 ^b]

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Decitabin (DACOGEN 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, Janssen-Cilag GmbH), PZN: 09781192	1.242,35 € (50 mg, Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, 1 Stück)	1.191,66 [2,00 ^a ; 48,69 ^b]
Glasdegib (DAURISMO 100 mg Filmtabletten, Pfizer Pharma GmbH), PZN: 16331609	9.282,10 € (100 mg, Filmtabletten, 30 Stück)	8.376,99 [2,00 ^a ; 903,11 ^b]
Venetoclax (VENCLYXTO 100 mg Filmtabletten, AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG), PZN: 12448817	5.926,27 € (100 mg, Filmtabletten, 112 Stück)	5.684,87 [2,00 ^a ; 239,40 ^b]
<p>a: Apothekenrabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V in Höhe von 2,00 € für verschreibungspflichtige Arzneimittel b: Rabatt für nichtfestbetragsgebundene Arzneimittel gemäß § 130a SGB V Abs 1 und 1b ABDATA: Pharma-Daten-Service der Avoxa-Mediengruppe Deutscher Apotheker GmbH; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; mg: Milligramm; ml: Milliliter; PZN: Pharmazentralnummer; SGB: Sozialgesetzbuch Stand: 15.04.2023 Quellen: ABDATA 2023</p>		

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

Die Angaben in Tabelle 3-6 zeigen die derzeit aktuellen Apothekenabgabepreise und beziehen sich auf den aktuell günstigsten Apothekenabgabepreis der jeweiligen Packung. Parallel- und Re-Importe wurden hierbei nicht berücksichtigt. Zur Darstellung der Einzeldosen wurden die kostengünstigsten Packungsgrößen mit der gewünschten Wirkstärke ausgewählt. Die in Tabelle 3-6 aufgeführten Handelsformen (Wirkstärke und Packungsgröße), Preise, Rabatte und Festbeträge wurden der Pharma-Daten-Service der Avoxa-Mediengruppe Deutscher Apotheker GmbH (ABDATA)-Datenbank (Stand 15.04.2023) entnommen (ABDATA 2023). Folgende gesetzlich vorgeschriebene Rabatte werden zur Ermittlung der tatsächlichen Kosten vom jeweiligen Apothekenverkaufspreis (AVP) abgezogen:

- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 und 1b SGB V (12 % für patentgeschützte Produkte des pharmazeutischen Unternehmers, 5 % für patentgeschützte Produkte des pharmazeutischen Unternehmers, wenn der Abschlag nach Absatz 1 Satz 1 in einer Erstattungs-betragsvereinbarung nach § 130b abgelöst worden, 6 % für nicht festbetragsgeregelte Produkte in Kombination mit dem Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V),
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 3a SGB V (Preismoratorium),
- Herstellerrabatt bzw. Generikarabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V (10 % für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel) und

- Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 SGB V (2,00 € für verschreibungspflichtige Präparate).

Sofern die Arzneimittel nicht festbetrags geregelt sind, wurden die Rabatte der ABDA-Datenbank entnommen.

Sofern Festbeträge vorhanden sind, werden diese angegeben und für die standardisierte Kostenberechnung herangezogen. Bei generischen Festbetragsarzneimitteln wurde standardmäßig ausgehend vom Festbetrag neben dem Apothekenabschlag in Höhe von 2,00 € der 10 %-ige Abschlag vom Herstellerabgabepreis nach § 130a Abs. 3b SGB V abgezogen, auch wenn dieser Herstellerrabatt für manche festbetrags geregelten Arzneimittel in der Realität entfällt.

Mögliche Patientenzuzahlungen wurden bei der Berechnung der GKV-Kosten gemäß dem Methodenpapier des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) und der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V nicht berücksichtigt (G-BA 2023c; IQWiG 2022).

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Ivosidenib	Erwachsene mit neu diagnostizierter AML mit einer IDH1-R132-Mutation, die für eine Standard-Induktionschemotherapie nicht geeignet sind	Bestimmung des IDH1-Status	Einmalig	1
Azacitidin		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	Einmal pro applikationsfertige Zubereitung	91,28
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Azacitidin				
Azacitidin	Erwachsene mit neu diagnostizierter AML mit einer IDH1-R132-Mutation, die für eine Standard-Induktionschemotherapie nicht geeignet sind	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	Einmal pro applikationsfertige Zubereitung	91,28
Decitabin				
Decitabin	Erwachsene mit neu diagnostizierter AML mit einer IDH1-R132-Mutation, die für eine Standard-Induktionschemotherapie nicht geeignet sind	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	Einmal pro applikationsfertige Zubereitung	65,20
Glasdegib in Kombination mit niedrig dosiertem Cytarabin				
Glasdegib	Erwachsene mit neu diagnostizierter AML mit einer IDH1-R132-Mutation, die für eine Standard-Induktionschemotherapie nicht geeignet sind	Keine zusätzlichen Leistungen	0	0
Cytarabin		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	Einmal pro applikationsfertige Zubereitung	130,40
Venetoclax in Kombination mit Azacitidin				
Venetoclax	Erwachsene mit neu diagnostizierter AML mit einer IDH1-R132-Mutation, die für eine Standard-Induktionschemotherapie nicht geeignet sind	Keine zusätzlichen Leistungen	0	0
Azacitidin		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	Einmal pro applikationsfertige Zubereitung	91,28

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
		gen parenteralen Zubereitung		
Venetoclax in Kombination mit Decitabin				
Venetoclax	Erwachsene mit neu diagnostizierter AML mit einer IDH1-R132-Mutation, die für eine Standard-Induktionschemotherapie nicht geeignet sind	Keine zusätzlichen Leistungen	0	0
Decitabin		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	Einmal pro applikationsfertige Zubereitung	65,20
AML: Akute myeloische Leukämie; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; IDH1: Isocitrat-Dehydrogenase-1 Quellen: AbbVie Deutschland GmbH 2022; AIRA Pharm GmbH 2021; GKV-Spitzenverband 2022; Janssen-Cilag International NV 2021; Pfizer Pharma GmbH 2022; Servier Deutschland GmbH 2023; Stadapharm GmbH 2020				

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

Entsprechend der jeweiligen Fach- oder Gebrauchsinformationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie wurden die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen identifiziert (AbbVie Deutschland GmbH 2022; AIRA Pharm GmbH 2021; Janssen-Cilag International NV 2021; Pfizer Pharma GmbH 2022; Servier Deutschland GmbH 2023; Stadapharm GmbH 2020). Dabei werden nur mit der Anwendung der Arzneimitteltherapie unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt, die durch erforderliche zusätzliche Leistungen anfallen.

Von der Darstellung anfallender Kosten, die nicht über die im Rahmen der üblichen Anwendung im Verlauf einer onkologischen Behandlung hinausgehen, wird abgesehen. Darunter fallen z. B. medizinische Behandlungskosten, Krankenhauskosten, Kosten für Routineuntersuchungen sowie ärztliche Honorarleistungen.

Zu bewertendes Arzneimittel

Ivosidenib

Vor Behandlungsbeginn mit Ivosidenib muss das Vorliegen einer IDH1-R132-Mutation mit einem geeigneten Test nachgewiesen werden. Hierfür kommt die EBM-Ziffer 19453 aus dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) in Betracht (KBV 2023).

Zusätzlich ist laut Fachinformation regelmäßig – wöchentlich in den ersten drei Behandlungswochen und danach monatlich – ein EKG durchzuführen. Da ein EKG Bestandteil der Versicherungspauschale ist, wird diese Leistung nicht weiter berücksichtigt (KBV 2023).

Azacitidin

Gemäß der Fachinformation sollte die Behandlung mit Azacitidin durch einen Arzt überwacht und eingeleitet werden, der in der Anwendung von Arzneimitteln gegen Krebs erfahren ist. Zudem sollten die Patienten eine Prämedikation mit Antiemetika gegen Übelkeit und Erbrechen bekommen. Da Antiemetika in 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 werden, sind sie nicht erstattungsfähig und werden deswegen bei der Berechnung der zusätzlichen GKV-Kosten nicht weiter berücksichtigt (G-BA 2023a). Durch die Applikation von Azacitidin ergeben sich Kosten für die Herstellung einer parenteralen Zytostatika-Infusionslösung, die aus der Hilfstaxe entnommen werden können (GKV-Spitzenverband 2022).

Zusätzlich sollte vor der Behandlung sowie vor jedem Behandlungszyklus ein großes Blutbild erstellt und die Leberfunktionswerte sowie Serumkreatinin und Serumbicarbonat untersucht werden. Diese Leistungen werden als ärztliche Routineleistungen nicht weiter berücksichtigt.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Azacitidin

Gemäß der Fachinformation sollte die Behandlung mit Azacitidin durch einen Arzt überwacht und eingeleitet werden, der in der Anwendung von Arzneimitteln gegen Krebs erfahren ist. Zudem sollten die Patienten eine Prämedikation mit Antiemetika gegen Übelkeit und Erbrechen bekommen. Da Antiemetika in 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 werden, sind sie nicht erstattungsfähig und werden deswegen bei der Berechnung der zusätzlichen GKV-Kosten nicht weiter berücksichtigt (G-BA 2023a). Durch die Applikation von Azacitidin ergeben sich Kosten für die Herstellung einer parenteralen Zytostatika-Infusionslösung, die aus der Hilfstaxe entnommen werden können (GKV-Spitzenverband 2022). Da in der aktuell veröffentlichten Hilfstaxe der Schiedsspruch zur Höhe des Zuschlags für die Zubereitung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung oder der Zubereitung eines monoklonalen Antikörpers in Höhe von 100 € nicht veröffentlicht wurde, wird der aktuelle Zuschlag einem G-BA Beschluss entnommen (G-BA 2023b).

Zusätzlich sollte vor der Behandlung sowie vor jedem Behandlungszyklus ein großes Blutbild erstellt und die Leberfunktionswerte sowie Serumkreatinin und Serumbicarbonat untersucht werden. Diese Leistungen werden als ärztliche Routineleistungen nicht weiter berücksichtigt.

Decitabin

Bei der Behandlung mit Decitabin ergeben sich Kosten für die Herstellung einer parenteralen Zytostatika-Infusionslösung, die aus der Hilfstaxe entnommen werden können (GKV-

Spitzenverband 2022). Da in der aktuell veröffentlichten Hilfstaxe der Schiedsspruch zur Höhe des Zuschlags für die Zubereitung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung oder der Zubereitung eines monoklonalen Antikörpers in Höhe von 100 € nicht veröffentlicht wurde, wird der aktuelle Zuschlag einem G-BA Beschluss entnommen (G-BA 2023b).

Zusätzlich sollte das Differenzialblutbild einschließlich der Trombozytenzahl regelmäßig sowie vor Beginn der Behandlungszyklen und bei klinischer Erforderlichkeit bestimmt werden. Diese Leistungen werden als ärztliche Routineleistungen nicht weiter berücksichtigt.

Glasdegib in Kombination mit niedrig dosiertem Cytarabin

Bei Behandlung mit Glasdegib sollten vor Beginn der Behandlung sowie mindestens einmal wöchentlich im ersten Monat Blutbild, Elektrolyte sowie Nieren- und Leberfunktion beurteilt werden. Darüber hinaus sollten Elektrolyte und Nierenfunktion während der Dauer der Therapie einmal monatlich überwacht werden. Zudem sollten die Kreatinkinase-Werte im Serum vor Beginn der Behandlung und danach in Abhängigkeit von der klinischen Indikation untersucht werden. Diese Leistungen werden als ärztliche Routineleistungen nicht weiter berücksichtigt.

Zusätzlich ist laut Fachinformation in den ersten Monaten der Behandlung und danach nach bei Bedarf fortlaufend ein EKG durchzuführen. Da ein EKG Bestandteil der Versichertenpauschale ist, wird diese Leistung nicht weiter berücksichtigt (KBV 2023).

Durch die Applikation von Cytarabin ergeben sich Kosten für die Herstellung einer parenteralen Zytostatika-Infusionslösung, die aus der Hilfstaxe entnommen werden können (GKV-Spitzenverband 2022). Da in der aktuell veröffentlichten Hilfstaxe der Schiedsspruch zur Höhe des Zuschlags für die Zubereitung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung oder der Zubereitung eines monoklonalen Antikörpers in Höhe von 100 € nicht veröffentlicht wurde, wird der aktuelle Zuschlag einem G-BA Beschluss entnommen (G-BA 2023b).

Zusätzlich sind regelmäßige Blutbildkontrollen sowie die Überwachung der Leber- und Nierenfunktion sowie der Serum-Harnsäure-Werte erforderlich. Diese Leistungen werden als ärztliche Routineleistungen nicht weiter berücksichtigt.

Venetoclax in Kombination mit Azacitidin

Entsprechend der Fachinformation sollten alle Patienten vor Einleitung der Behandlung mit Venetoclax eine Leukozytenzahl von $< 25 \times 10^9/l$ aufweisen und vor der Behandlung kann eine Zytoreduktion erforderlich sein. Weiterhin müssen alle Patienten vor der ersten Dosis Venetoclax und während der Aufdosierungsphase eine angemessene Flüssigkeitszufuhr sowie antihyperurikämisch wirkende Substanzen erhalten. Außerdem sind vor Einleitung der Behandlung die Blutwerte (Kalium, Harnsäure, Phosphat, Kalzium und Kreatinin) zu bestimmen und vorbestehende Auffälligkeiten entsprechend zu beheben. Darüber hinaus sind die blutchemischen Parameter vor der Dosisgabe, 6 bis 8 Stunden nach jeder neuen Dosis während der Aufdosierung sowie 24 Stunden nach Erreichen der Enddosis auf ein Tumorlysesyndrom hin zu überwachen. Diese Leistungen werden als ärztliche Routineleistungen nicht weiter

berücksichtigt. Die Leitlinie der DGHO sieht zusätzlich vor, dass der erste Zyklus unter stationären Bedingungen begonnen werden soll (DGHO 2022).

Gemäß der Fachinformation sollte die Behandlung mit Azacitidin durch einen Arzt überwacht und eingeleitet werden, der in der Anwendung von Arzneimitteln gegen Krebs erfahren ist. Zudem sollten die Patienten eine Prämedikation mit Antiemetika gegen Übelkeit und Erbrechen bekommen. Da Antiemetika in Anlage I zum Abschnitt F der Arzneimittelrichtlinie (Zugelassene Ausnahmen zum gesetzlichen Verordnungsausschluss nach § 34 Abs. 1 Satz 2 SGB V (OTC-Übersicht)) nicht aufgeführt werden, sind sie nicht erstattungsfähig und werden deswegen bei der Berechnung der zusätzlichen GKV-Kosten nicht weiter berücksichtigt (G-BA 2023a). Durch die Applikation von Azacitidin ergeben sich Kosten für die Herstellung einer parenteralen Zytostatika-Infusionslösung, die aus der Hilfstaxe entnommen werden können (GKV-Spitzenverband 2022). Da in der aktuell veröffentlichten Hilfstaxe der Schiedsspruch zur Höhe des Zuschlags für die Zubereitung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung oder der Zubereitung eines monoklonalen Antikörpers in Höhe von 100 € nicht veröffentlicht wurde, wird der aktuelle Zuschlag einem G-BA Beschluss entnommen (G-BA 2023b).

Zusätzlich sollte vor der Behandlung sowie vor jedem Behandlungszyklus ein großes Blutbild erstellt und die Leberfunktionswerte sowie Serumkreatinin und Serumbicarbonat untersucht werden. Diese Leistungen werden als ärztliche Routineleistungen nicht weiter berücksichtigt.

Venetoclax in Kombination mit Decitabin

Entsprechend der Fachinformation sollten alle Patienten vor Einleitung der Behandlung mit Venetoclax eine Leukozytenzahl von $< 25 \times 10^9/l$ aufweisen und vor der Behandlung kann eine Zytoreduktion erforderlich sein. Weiterhin müssen alle Patienten vor der ersten Dosis Venetoclax und während der Aufdosierungsphase eine angemessene Flüssigkeitszufuhr sowie antihyperurikämisch wirkende Substanzen erhalten. Außerdem sind vor Einleitung der Behandlung die Blutwerte (Kalium, Harnsäure, Phosphat, Kalzium und Kreatinin) zu bestimmen und vorbestehende Auffälligkeiten entsprechend zu beheben. Darüber hinaus sind die blutchemischen Parameter vor der Dosisgabe, 6 bis 8 Stunden nach jeder neuen Dosis während der Aufdosierung sowie 24 Stunden nach Erreichen der Enddosis auf ein Tumorlysesyndrom hin zu überwachen. Diese Leistungen werden als ärztliche Routineleistungen nicht weiter berücksichtigt. Die Leitlinie der DGHO sieht zusätzlich vor, dass der erste Zyklus unter stationären Bedingungen begonnen werden soll (DGHO 2022).

Bei der Behandlung mit Decitabin ergeben sich Kosten für die Herstellung einer parenteralen Zytostatika-Infusionslösung, die aus der Hilfstaxe entnommen werden können (GKV-Spitzenverband 2022). Da in der aktuell veröffentlichten Hilfstaxe der Schiedsspruch zur Höhe des Zuschlags für die Zubereitung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung oder der Zubereitung eines monoklonalen Antikörpers in Höhe von 100 € nicht veröffentlicht wurde, wird der aktuelle Zuschlag einem G-BA Beschluss entnommen (G-BA 2023b).

Zusätzlich sollte das Differenzialblutbild einschließlich der Trombozytenzahl regelmäßig sowie vor Beginn der Behandlungszyklen und bei klinischer Erforderlichkeit bestimmt werden. Diese Leistungen werden als ärztliche Routineleistungen nicht weiter berücksichtigt.

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

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

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Mutationssuche zum Nachweis oder Ausschluss einer krankheitsrelevanten oder krankheitsauslösenden somatischen genomischen Mutation mit klinisch relevanten Eigenschaften EBM-Ziffer: 19453	77,91
Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100,00
EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung	

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

Da die Kosten für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung wurden der Anlage 3: Preisbildung für parenterale Lösungen mit Stand vom 15. Februar 2022 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 Arzneimittelpreisverordnung) den geltenden Schiedsspruch nicht beinhaltet (GKV-Spitzenverband 2022), wird der aktuell geltende Wert für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung pro applikationsfertige Einheit von 100,00 € einem aktuellen G-BA Beschluss entnommen (G-BA 2023b).

Die aktuellen Kosten der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen bei Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel sowie mit zVT wurden im EBM-Katalog der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV 2023), Zugriff am 18.04.2023) recherchiert.

Bestimmung des IDH1-Status

Mittels Mutationssuche zum Nachweis oder Ausschluss einer krankheitsrelevanten oder krankheitsauslösenden somatischen genomischen Mutation mit klinisch relevanten Eigenschaften kann der IDH1-Status bestimmt und mit Hilfe der EBM-Gebührenordnungsposition 19453 abgerechnet werden.

Geben Sie in Tabelle 3-9 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-7 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-8 (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 3-9: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel: Ivosidenib in Kombination mit Azacitidin			
Ivosidenib	Erwachsene mit neu diagnostizierter AML mit einer IDH1-R132-Mutation, die für eine Standard-Induktionschemotherapie nicht geeignet sind	Mutationssuche zum Nachweis oder Ausschluss einer krankheitsrelevanten oder krankheitsauslösenden somatischen genomischen Mutation mit klinisch relevanten Eigenschaften EBM-Ziffer: 19453	Erstes Jahr: 77,91 Folgejahre: 0,00
Azacitidin		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	9.128,00
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Azacitidin			
Azacitidin	Erwachsene mit neu diagnostizierter AML mit einer IDH1-R132-Mutation, die für eine Standard-Induktionschemotherapie nicht geeignet sind	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	9.128,00
Decitabin			
Decitabin	Erwachsene mit neu diagnostizierter AML mit einer IDH1-R132-Mutation, die für eine Standard-Induktionschemotherapie nicht geeignet sind	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	6.520,00
Glasdegib in Kombination mit niedrig dosiertem Cytarabin			
Glasdegib	Erwachsene mit neu diagnostizierter AML mit einer IDH1-R132-Mutation, die für eine Standard-Induktionschemotherapie nicht geeignet sind	keine	0
Cytarabin		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	13.040,00

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
Venetoclax in Kombination mit Azacitidin			
Venetoclax	Erwachsene mit neu diagnostizierter AML mit einer IDH1-R132-Mutation, die für eine Standard-Induktionschemotherapie nicht geeignet sind	keine	0
Azacitidin		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	9.128,00
Venetoclax in Kombination mit Decitabin			
Venetoclax	Erwachsene mit neu diagnostizierter AML mit einer IDH1-R132-Mutation, die für eine Standard-Induktionschemotherapie nicht geeignet sind	keine	keine
Decitabin		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	6.520,00
AML: akute myeloische Leukämie; EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; IDH1: Isocitrat-Dehydrogenase-1			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-10 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie 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 3-10: 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 Hilfs-taxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel: Ivosidenib in Kombination mit Azacitidin					
Ivosidenib	Erwachsene mit neu diagnostizierter AML mit einer IDH1-R132-Mutation, die für eine Standard-Induktionstherapie nicht geeignet sind	201.892,69	1. Jahr: 77,91 Folgejahre: 0	0,00	1. Jahr: 201.970,60 Folgejahre: 201.892,69
Azacitidin		55.285,56	0,00	9.128,00	64.413,56
		Gesamt:			
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Azacitidin					
Azacitidin	Erwachsene mit neu diagnostizierter AML mit einer IDH1-R132-Mutation, die für eine Standard-Induktionstherapie nicht geeignet sind	55.285,56	0,00	9.128,00	64.413,56
Decitabin					
Decitabin	Erwachsene mit neu diagnostizierter AML mit einer IDH1-R132-Mutation, die für eine Standard-Induktionstherapie nicht geeignet sind	77.696,23	0,00	6.520,00	84.216,23
Glasdegib in Kombination mit niedrig dosiertem Cytarabin					
Glasdegib	Erwachsene mit neu diagnostizierter AML mit einer IDH1-R132-Mutation, die für eine Standard-Induktionstherapie nicht geeignet sind	101.920,05	0,00	0,00	101.920,05
Cytarabin		419,50	0,00	13.040,00	13.459,50
		Gesamt:			

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 Hilfs-taxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Venetoclax in Kombination mit Azacitidin					
Venetoclax	Erwachsene mit neu diagnostizierter AML mit einer IDH1-R132-Mutation, die für eine Standard-Induktionstherapie nicht geeignet sind	1. Jahr: 73.863,50	0,00	0,00	1. Jahr: 73.863,50
		Folgejahre: 74.106,34			Folgejahre: 74.106,34
Azacitidin		55.285,56	0,00	9.128,00	64.413,56
		Gesamt:			1. Jahr: 138.277,06
					Folgejahre: 138.51,90
Venetoclax in Kombination mit Decitabin					
Venetoclax	Erwachsene mit neu diagnostizierter AML mit einer IDH1-R132-Mutation, die für eine Standard-Induktionstherapie nicht geeignet sind	1. Jahr: 73.863,50	0,00	0,00	1. Jahr: 73.863,50
		Folgejahre: 74.106,34			Folgejahre: 74.106,34
Decitabin		77.696,23	0,00	6.520,00	84.216,23
		Gesamt:			1. Jahr: 156.079,73
					Folgejahre: 158.322,57
AML: akute myeloische Leukämie; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; IDH1: Isocitrat-Dehydrogenase-1					

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.

Ivosidenib ist angezeigt zur Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostizierter AML mit einer IDH1-R132-Mutation, die für eine Standard-Induktionstherapie nicht geeignet sind.

Es gibt verschiedene zugelassene Therapieoptionen (z. B. Venetoclax + HMA, Glasdegib + LDAC, HMA-Monotherapie, LDAC), die jedoch nicht spezifisch für Patienten mit einer IDH1-R132-Mutation sind.

Gemäß Fachinformation ist eine Behandlung mit Ivosidenib im Falle einer Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile, bei gleichzeitiger Gabe von starken CYP3A4-Induktoren oder Dabigatran (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation), bei angeborenem Long-QT-Syndrom, bei plötzlichem Tod oder polymorpher ventrikulärer Arrhythmie in der Familienanamnese, sowie bei QT/QTc-Intervall > 500 ms, unabhängig von der Korrekturmethode (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4 der Fachinformation) nicht angezeigt (Servier Deutschland GmbH 2023). Zur Abschätzung der Rate an Therapieabbrüchen wurden die Behandlungsabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse aus der klinischen Studie AGILE herangezogen, diese lagen bei 27 % (Montesinos et al. 2022). Die mediane Behandlungsdauer mit Ivosidenib betrug 10,8 Monate (Botton et al. 2023). Wesentliche Änderungen der Versorgungsanteile aufgrund von Therapieabbrüchen sind daher nicht zu erwarten.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.4 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die in den vorangegangenen Abschnitten hergeleiteten Kosten stellen die Maximalkosten dar, wenn alle infrage kommenden Patienten mit Ivosidenib + Azacitidin behandelt würden. Es ist davon auszugehen, dass die Jahrestherapiekosten in der Versorgungsrealität für die GKV insgesamt in Bezug auf Ivosidenib + Azacitidin in der zugrunde liegenden Indikation deutlich niedriger liegen werden als die in Abschnitt 3.3.4 angegebenen Kosten.

Eine seriöse und fundierte Schätzung der zu erwartenden Versorgungsanteile und Änderungen der Jahrestherapiekosten ist derzeit nicht möglich; es wird nicht erwartet, dass alle Patienten in der Zielpopulation mit Ivosidenib behandelt werden. Insgesamt ist davon auszugehen, dass die Jahrestherapiekosten für die GKV-Population pro Patienten aufgrund der im Durchschnitt kürzeren Behandlungsdauer deutlich überschätzt ist.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

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

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

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

Die Angaben zu Dosierung, Behandlungsmodus und Verbrauch von Ivosidenib in Kombination mit Azacitidin und Vergleichswirkstoffen wurden der jeweiligen aktuell gültigen Fachinformationen und der Onkopedia-Empfehlungen zu Diagnostik und Therapie der AML entnommen (AbbVie Deutschland GmbH 2022; AIRA Pharm GmbH 2021; DGHO 2022; Janssen-Cilag International NV 2021; Pfizer Pharma GmbH 2022; Servier Deutschland GmbH 2023; Stadapharm GmbH 2020). Aktuelle Arzneimittelpreise und Rabatte für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurden der ABDA-Datenbank mit Stand 15. April 2023 entnommen (ABDATA 2023).

Angaben zur durchschnittlichen Körpergröße und zum durchschnittlichen Körpergewicht, die zur Berechnung der durchschnittlichen Körperoberfläche genutzt wurden, wurden dem aktuellen Mikrozensus des Statistischen Bundesamtes entnommen (Destatis 2023).

Kosten für zusätzliche GKV-Leistungen wurden dem EBM-Katalog der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV 2023) und Kosten für die Herstellung applikationsfertiger zytostatikahaltiger parenteraler Zubereitungen der Anlage 3 der Hilfstaxe und einem aktuellen G-BA Beschluss mit den Ergebnissen der geltenden Festlegung der Schiedsstelle (G-BA 2023b; GKV-Spitzenverband 2022) entnommen.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

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

1. AbbVie Deutschland GmbH 2022. *Fachinformation Venclxyto® 10 mg/50 mg/100 mg Filmtabletten*. Stand: 10/2022. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/021277>, abgerufen am: 19.04.2023.
2. ABDATA Pharma-Daten-Service der Avoxa-Mediengruppe Deutscher Apotheker GmbH (ABDATA) 2023. *ABDATA-Auszug für L01BC01, L01BC07, L01BC08, L01XJ03*,

- L01XX52, L01XX62: ABDA-Artikelstamm, ABDA-Datenbank, Plus-X (Stand: 15.04.2023). Verfügbar unter: <https://abdata.de/>, abgerufen am: 24.04.2023.
3. AIRA Pharm GmbH 2021. *Fachinformation Azacitidin Pharmascience 25 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Injektionssuspension*. Stand: 06/2021. Verfügbar unter: https://abdata.de/datenangebot/abda-datenbank/plus_x/, abgerufen am: 24.04.2023.
 4. Botton S. de, Montesinos P., Vives Polo S., Zarzycka E., Wang J., Riva M., Heuser M., Calado R. T., Schuh A. C., Yeh S.-P., Hui J., Gianolio D. A., Patel P. A., Recher C. und Dohner, Hartmut 2023. *Updated efficacy and safety data from the AGILE study in patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia treated with ivosidenib + azacitidine compared to placebo + azacitidine*. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 41 (16 suppl), S. 7012.
 5. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO) 2022. *Akute Myeloische Leukämie (AML)*. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/akute-myeloische-leukaemie-aml/@@guideline/html/index.html>, abgerufen am: 21.04.2023.
 6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2022. *Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2022-B-019: Ivosidenib zur Behandlung der neu diagnostizierten akuten myeloischen Leukämie (AML). Data on File*.
 7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2023a. *Anlage I zum Abschnitt F der Arzneimittel-Richtlinie: Gesetzliche Verordnungsausschlüsse in Arzneimittelversorgung und zugelassene Ausnahmen. Zugelassene Ausnahmen zum gesetzlichen Verordnungsausschluss nach § 34 Abs. 1 Satz 2 SGB V (OTC-Übersicht)*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/83-691-781/AM-RL-I-OTC_2023-01-31.pdf, abgerufen am: 13.06.2023.
 8. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2023b. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Tezepelumab (Asthma bronchiale, ≥ 12 Jahre): Vom 12. Mai 2023*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9489/2023-05-12_AM-RL-XII_Tezepelumab_D-882_TrG.pdf, abgerufen am: 06.06.2023.
 9. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2023c. *Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses: in der Fassung vom 18. Dezember 2008 veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009 in Kraft getreten am 1. April 2009, zuletzt geändert durch den Beschluss vom 15. Dezember 2022 veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 06.04.2023 B2 in Kraft getreten am 7. April 2023*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3114/VerfO_2022-12-15_iK_2023-04-07.pdf, abgerufen am: 19.04.2023.
 10. GKV-Spitzenverband 2022. *Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen: Stand: 01.03.2022*. Verfügbar unter: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/2022-02-15_Redaktionelle_Gesamtversion_Hilfstaxe_Anlage_3.pdf, abgerufen am: 20.04.2023.

11. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2022. *Allgemeine Methoden: Version 6.1 vom 24.01.2022*. Verfügbar unter: <https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-v6-1.pdf>, abgerufen am: 18.04.2023.
12. Janssen-Cilag International NV 2021. *Fachinformation Dacogen® 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: 06/2021*. Verfügbar unter: <https://static.janssen-emea.com/sites/default/files/Germany/SMPC/DE-PL-0007.pdf>, abgerufen am: 13.06.2023.
13. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) 2023. *Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM): Stand: 2. Quartal 2023*. Verfügbar unter: https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_2._Quartal_2023.pdf, abgerufen am: 18.04.2023.
14. Mattar J. A. 1989. *A simple calculation to estimate body surface area in adults and its correlation with the Du Bois formula*. Critical care medicine 17 (8), S. 846–847.
15. Montesinos P., Recher C., Vives S., Zarzycka E., Wang J., Bertani G., Heuser M., Calado R. T., Schuh A. C., Yeh S.-P., Daigle S. R., Hui J., Pandya S. S., Gianolio D. A., Botton S. de und Döhner, Hartmut 2022. *Ivosidenib and Azacitidine in IDH1-Mutated Acute Myeloid Leukemia*. The New England journal of medicine 386 (16), S. 1519–1531.
16. Pfizer Pharma GmbH 2022. *Fachinformation Daurismo® 25 mg/100 mg Filmtabletten. Stand: 07/2022*. Verfügbar unter: <http://fachinformation.srz.de/pdf/pfizerpharma/daurismofilmtabletten.pdf>, abgerufen am: 13.06.2022.
17. Servier Deutschland GmbH 2023. *Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) Tibsovo 250 mg Filmtabletten* Stand: Mai 2023.
18. Stadapharm GmbH 2020. *Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SPC) ARA-cell® 40 mg Injektion / ARA-cell® 100 mg Injektion. Stand: 07/2020*. Verfügbar unter: <http://fachinformation.srz.de/pdf/stadapharm/ara-cell40mg100mginjektion.pdf>, abgerufen am: 24.04.2024.
19. Statistisches Bundesamt (Destatis) 2023. *Gesundheitszustand und -relevantes Verhalten: Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht: Körpermaße der Bevölkerung nach Altersgruppen 2021 (Endergebnisse)*. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html>, abgerufen am: 18.04.2023.

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 Fachinformation von Ivosidenib (Tibsovo®) benennt die folgenden Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Servier Deutschland GmbH 2023):

Anforderungen an die Diagnostik und Qualifikation des medizinischen Personals

Die Behandlung mit Ivosidenib sollte nur von Ärzten eingeleitet werden, die Erfahrung in der Anwendung von Krebstherapien haben. Vor der Einnahme von Tibsovo® muss bei den Patienten eine IDH1-R132-Mutation durch einen geeigneten diagnostischen Test nachgewiesen werden. Darüber hinaus bestehen keine weiteren Anforderungen an die Diagnostik sowie an die Qualifikation des medizinischen Personals.

Anforderungen an die Infrastruktur

Aus der Fach- und Gebrauchsinformation ergeben sich keine besonderen Anforderungen an die Infrastruktur.

Anforderungen an die Anwendung und Behandlungsdauer

Dosierung

Akute myeloische Leukämie

Die empfohlene Dosis beträgt 500 mg Ivosidenib (2 × 250 mg Tabletten), die einmal täglich oral eingenommen werden.

Die Behandlung mit Ivosidenib sollte am Tag 1 des ersten Zyklus begonnen werden, in Kombination mit Azacitidin in einer Dosierung von 75 mg/m² Körperoberfläche, intravenös oder subkutan, einmal täglich an den Tagen 1 – 7 eines jeden 28-Tage-Zyklus. Der erste Behandlungszyklus mit Azacitidin sollte mit 100 % der Dosis durchgeführt werden. Es wird empfohlen, dass die Patienten mindestens sechs Zyklen lang behandelt werden.

Die Dosierung und die Art der Verabreichung von Azacitidin entnehmen Sie bitte der vollständigen Produktinformation für Azacitidin.

Die Behandlung sollte so lange fortgesetzt werden, wie ein klinischer Nutzen zu beobachten ist oder bis die Behandlung vom Patienten nicht mehr vertragen wird.

Cholangiokarzinom

Die empfohlene Dosis beträgt 500 mg Ivosidenib (2 × 250 mg Tabletten), die einmal täglich oral eingenommen werden.

Die Behandlung sollte fortgesetzt werden bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder bis die Behandlung vom Patienten nicht mehr vertragen wird.

Verpasste oder verspätete Einnahme

Wenn eine Dosis ausgelassen oder nicht zur üblichen Zeit eingenommen wurde, sollen die Tabletten so bald wie möglich innerhalb von 12 Stunden nach der verpassten Dosis eingenommen werden. Zwei Dosen dürfen nicht innerhalb von 12 Stunden eingenommen werden. Die Tabletten sollen am folgenden Tag wie gewohnt eingenommen werden.

Wenn eine Dosis erbrochen wird, sollen keine Tabletten als Ersatz eingenommen werden. Die Tabletten sollen am folgenden Tag wie gewohnt eingenommen werden.

Vorsichtsmaßnahmen vor Verabreichung und Überwachung

Vor Beginn der Behandlung muss ein Elektrokardiogramm (EKG) erstellt werden. Das herzfrequenzkorrigierte QT-Intervall (QTc-Intervall) soll vor Beginn der Behandlung weniger als 450 Millisekunden (ms) betragen. Bei einem anormalen QT-Intervall soll der Arzt das Nutzen-Risiko-Verhältnis eines Behandlungsbeginns mit Ivosidenib gründlich abwägen. Liegt die QTc-Intervall-Verlängerung zwischen 480 ms und 500 ms, soll die Behandlung mit Ivosidenib nur ausnahmsweise erfolgen und nur unter engmaschiger Überwachung stattfinden.

Vor Behandlungsbeginn sowie danach mindestens einmal wöchentlich während der ersten 3 Wochen der Therapie muss ein EKG erstellt werden. Anschließend muss dies monatlich erfolgen, sofern das QTc-Intervall bei ≤ 480 ms bleibt. QTc-Intervall-Anomalien sollen umgehend behandelt werden (siehe Tabelle 3-I und Abschnitt 4.4). Sofern klinisch angezeigt, soll im Falle einer suggestiven Symptomatik ein EKG erstellt werden.

Die gleichzeitige Einnahme von Arzneimitteln, die bekanntermaßen das QTc-Intervall verlängern, sowie die gleichzeitige Einnahme von moderaten oder starken CYP3A4-Inhibitoren kann das Risiko einer QTc-Intervall-Verlängerung erhöhen und soll während der Behandlung mit Tibsovo nach Möglichkeit vermieden werden. Wenn die Anwendung einer geeigneten Alternative nicht möglich ist, soll Tibsovo bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet und eine engmaschige Kontrolle auf eine QTc-Intervall-Verlängerung durchgeführt werden. Vor einer gleichzeitigen Anwendung soll ein EKG erstellt werden, eine wöchentliche Überwachung soll über mindestens 3 Wochen erfolgen und danach, wenn es klinisch angezeigt ist (siehe unten und Abschnitte 4.4, 4.5 und 4.8).

Das komplette Blutbild und die Blutchemie sollen vor Beginn der Behandlung mit Tibsovo, mindestens einmal wöchentlich während des ersten Therapiemonats, einmal alle zwei Wochen während des zweiten Therapiemonats und, sofern klinisch angezeigt, bei jedem Arztbesuch während der gesamten Therapiedauer untersucht werden.

Dosisanpassung bei gleichzeitiger Verabreichung von moderaten oder starken CYP3A4-Inhibitoren

Wenn die Anwendung von moderaten oder starken CYP3A4-Inhibitoren nicht vermieden werden kann, soll die empfohlene Dosis von Ivosidenib auf einmal täglich 250 mg (1×250 mg Tablette) reduziert werden. Wenn der moderate oder starke CYP3A4-Inhibitor abgesetzt wird, soll die Dosis von Ivosidenib nach mindestens 5 Halbwertszeiten des CYP3A4-Inhibitors auf 500 mg erhöht werden (siehe oben und Abschnitte 4.4 und 4.5).

Dosisanpassungen und Empfehlungen zum Umgang mit Nebenwirkungen

Tabelle 3-I: Empfohlene Dosisanpassungen bei Nebenwirkungen

Nebenwirkung	Empfohlene Maßnahme
Differenzierungssyndrom (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8)	<ul style="list-style-type: none"> • Bei Verdacht auf ein Differenzierungssyndrom sollten systemische Kortikosteroide für mindestens 3 Tage verabreicht und erst nach Abklingen der Symptome ausgeschlichen werden. Ein vorzeitiges Absetzen kann zu einem Wiederauftreten der Symptome führen. • Einleitung einer hämodynamischen Überwachung bis zum Abklingen der Symptome und für mindestens 3 Tage. • Unterbrechen der Therapie mit Tibsovo, wenn schwere Anzeichen / Symptome länger als 48 Stunden nach Beginn der systemischen Kortikosteroid-Gabe anhalten. • Wiederaufnahme der Behandlung mit einmal täglich 500 mg Ivosidenib, wenn sich die Anzeichen/Symptome mildern oder sicher verringern und wenn sich der klinische Zustand verbessert.
Leukozytose (Anzahl der weißen Blutkörperchen $> 25 \times 10^9/l$ oder ein absoluter Anstieg der Gesamtanzahl der weißen Blutkörperchen $> 15 \times 10^9/l$ gegenüber dem Ausgangswert, siehe Abschnitte 4.4 und 4.8)	<ul style="list-style-type: none"> • Einleitung der Behandlung mit Hydroxycarbamid gemäß den Behandlungsstandards/Leitlinien und einer Leukapherese, sofern klinisch angezeigt. • Hydroxycarbamid erst ausschleichen, wenn sich die Leukozytose gebessert hat oder sie ganz abgeklungen ist. Ein vorzeitiges Absetzen kann zu einem Wiederauftreten führen. • Unterbrechen der Therapie mit Tibsovo, wenn sich die Leukozytose nach der Behandlung mit Hydroxycarbamid nicht gebessert hat. • Nach Abklingen der Leukozytose Wiederaufnahme der Behandlung mit einmal täglich 500 mg Ivosidenib.
QTc-Intervall-Verlängerung > 480 bis 500 ms (Grad 2, siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 4.8)	<ul style="list-style-type: none"> • Überwachen und Supplementieren der Elektrolyte je nach klinischer Indikation. • Überprüfung und Anpassung der gleichzeitig verabreichten Arzneimittel mit bekannter QTc-Intervall-verlängernder Wirkung (siehe Abschnitt 4.5). • Unterbrechen der Therapie mit Tibsovo bis das QTc-Intervall wieder ≤ 480 ms beträgt. • Wiederaufnahme der Behandlung mit einmal täglich 500 mg Ivosidenib nach Absinken des QTc-Intervalls auf ≤ 480 ms. • EKG-Überwachung mindestens einmal wöchentlich für 3 Wochen und sofern klinisch angezeigt, nach Rückkehr des QTc-Intervalls auf ≤ 480 ms.
QTc-Intervall-Verlängerung > 500 ms (Grad 3, siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 4.8)	<ul style="list-style-type: none"> • Überwachen und Supplementieren der Elektrolyte je nach klinischer Indikation. • Überprüfung und Anpassung der gleichzeitig verabreichten Arzneimittel mit bekannter QTc-Intervall-verlängernder Wirkung (siehe Abschnitt 4.5). • Unterbrechen der Therapie mit Tibsovo und Überwachen des EKGs alle 24 Stunden bis das QTc-Intervall wieder innerhalb von 30 ms des Ausgangswertes oder ≤ 480 ms liegt. • Im Falle einer QTc-Intervall-Verlängerung > 550 ms ist zusätzlich zur bereits vorgesehenen Unterbrechung der Ivosidenib-Einnahme eine kontinuierliche elektrokardiografische Überwachung des Patienten zu erwägen, bis der QTc-Wert wieder < 500 ms beträgt. • Wiederaufnahme der Behandlung mit einmal täglich 250 mg Ivosidenib, wenn das QTc-Intervall wieder innerhalb von 30 ms des Ausgangswertes oder ≤ 480 ms liegt. • Nach Rückkehr des QTc-Intervalls auf weniger als 30 ms vom Ausgangswert oder ≤ 480 ms, EKG-Kontrollen mindestens einmal wöchentlich für 3 Wochen und sofern klinisch angezeigt.

Nebenwirkung	Empfohlene Maßnahme
	<ul style="list-style-type: none"> • Wenn eine andere Ursache für die QTc-Intervall-Verlängerung festgestellt wird, kann die Dosis auf einmal täglich 500 mg Ivosidenib erhöht werden.
QTc-Intervall-Verlängerung mit Anzeichen/Symptomen einer lebensbedrohlichen ventrikulären Arrhythmie (Grad 4, siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 4.8)	<ul style="list-style-type: none"> • Stellen Sie die Behandlung endgültig ein.
Andere Nebenwirkungen des Grades 3 oder höher	<ul style="list-style-type: none"> • Unterbrechen der Therapie mit Tibsovo bis die Toxizität auf Grad 1 oder niedriger oder auf den Ausgangswert zurückgeht. Anschließende Wiederaufnahme der Behandlung mit täglich 500 mg (Toxizität Grad 3) oder täglich 250 mg (Toxizität Grad 4). • Bei Wiederauftreten einer Toxizität des Grades 3 (ein zweites Mal) ist die Tibsovo-Dosis auf 250 mg täglich zu reduzieren, bis die Toxizität abklingt. Anschließende Erhöhung der Dosis auf täglich 500 mg. • Absetzen von Tibsovo bei Wiederauftreten einer Toxizität des Grades 3 (ein drittes Mal) oder bei einer Toxizität Grad 4.
Grad 1 ist leicht, Grad 2 ist moderat, Grad 3 ist schwer und Grad 4 ist lebensbedrohlich. EKG: Elektrokardiogramm	

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten (≥ 65 Jahre) ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitte 4.8 und 5.2). Für Patienten im Alter von 85 Jahren oder älter liegen keine Daten vor.

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter ($eGFR \geq 60$ bis < 90 ml/min/1,73 m²) oder mäßiger ($eGFR \geq 30$ bis < 60 ml/min/1,73 m²) Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Eine empfohlene Dosis für Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung ($eGFR < 30$ ml/min/1,73 m²) wurde nicht ermittelt. Tibsovo muss daher bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung mit Vorsicht und unter engmaschiger Überwachung angewendet werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse A) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Eine empfohlene Dosis für Patienten mit mäßiger bzw. schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klassen B und C) wurde nicht ermittelt. Tibsovo muss daher bei Patienten mit mäßiger bzw. schwerer Leberfunktionsstörung mit Vorsicht und unter engmaschiger Überwachung angewendet werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Tibsovo bei Kindern und Jugendlichen < 18 Jahren ist bisher nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Tibsovo ist zur oralen Anwendung bestimmt.

Die Tabletten werden einmal täglich etwa zur gleichen Zeit eingenommen. Die Patienten sollten 2 Stunden vor und bis 1 Stunde nach der Einnahme der Tabletten nichts essen (siehe Abschnitt 5.2). Die Tabletten sollen im Ganzen mit Wasser geschluckt werden.

Die Patienten sollen darauf hingewiesen werden, Grapefruit und Grapefruitsaft während der Behandlung zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.5). Ferner sollen sie darauf aufmerksam gemacht werden, das im Tablettenbehältnis enthaltene Silicagel-Trockenmittel nicht zu schlucken (siehe Abschnitt 6.5).

Gegenanzeigen

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

Gleichzeitige Gabe von starken CYP3A4-Induktoren oder Dabigatran (siehe Abschnitt 4.5).

Angeborenes Long-QT-Syndrom.

Plötzlicher Tod oder polymorphe ventrikuläre Arrhythmie in der Familienanamnese.

QT/QTc-Intervall > 500 ms, unabhängig von der Korrekturmethode (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung***Differenzierungssyndrom bei Patienten mit akuter myeloischer Leukämie***

Unter der Behandlung mit Ivosidenib wurden Fälle des Differenzierungssyndroms berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Wenn unbehandelt, kann dies lebensbedrohlich oder tödlich sein (siehe unten und Abschnitt 4.2). Das Differenzierungssyndrom geht mit einer schnellen Proliferation und Differenzierung von myeloischen Zellen einher. Zu den Symptomen gehören: nichtinfektiöse Leukozytose, peripheres Ödem, Pyrexie, Dyspnoe, Pleuraerguss, Hypotonie, Hypoxie, Lungenödem, Pneumonie, Perikarderguss, Hautausschlag, Hyperhydratation, Tumorlysesyndrom und ein erhöhter Kreatininwert.

Patienten müssen über die Anzeichen und Symptome des Differenzierungssyndroms informiert und darauf hingewiesen werden, dass sie sich bei Auftreten dieser Symptome unverzüglich an ihren Arzt wenden müssen und dass sie die Patientenkarte zur sicheren Anwendung stets bei sich tragen müssen.

Bei Verdacht auf ein Differenzierungssyndrom sind bis zum Abklingen der Symptome und für mindestens 3 Tage systemische Kortikosteroide zu verabreichen und eine hämodynamische Überwachung einzuleiten.

Wenn eine Leukozytose beobachtet wird, ist eine Behandlung mit Hydroxycarbamid gemäß den Behandlungsstandards/ Leitlinien und, sofern klinisch angezeigt, eine Leukapherese einzuleiten (siehe Abschnitt 4.5).

Kortikosteroide und Hydroxycarbamid sind erst nach Abklingen der Symptome auszuschleichen. Die Symptome des Differenzierungssyndroms können bei vorzeitigem Absetzen der Kortikosteroid- und/ oder Hydroxycarbamid-Behandlung erneut auftreten. Wenn schwere Symptome nach Beginn der systemischen Kortikosteroid-Gabe mehr als 48 Stunden anhalten, ist die Behandlung mit Tibsovo zu unterbrechen. Die Behandlung kann mit einmal täglich 500 mg Ivosidenib wieder aufgenommen werden, wenn die Symptome mäßig sind oder sich verringern und sich der klinische Zustand des Patienten gebessert hat.

QTc-Intervall-Verlängerung

Unter der Behandlung mit Ivosidenib wurde eine Verlängerung des QTc-Intervalls berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Ein EKG muss vor Beginn der Behandlung, mindestens einmal wöchentlich während der ersten Therapiewochen und danach, wenn das QTc-Intervall ≤ 480 ms bleibt, monatlich durchgeführt werden (siehe Abschnitt 4.2). Alle Anomalien sollen umgehend behandelt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Sofern klinisch angezeigt, soll im Falle einer suggestiven Symptomatik ein EKG durchgeführt werden.

Bei schwerem Erbrechen und/oder Durchfall muss eine Bewertung der Serumelektrolyt-anomalien, insbesondere der Hypokaliämie und des Magnesiums, durchgeführt werden.

Die Patienten sind über das Risiko einer QT-Verlängerung und die damit verbundenen Anzeichen und Symptome (Herzklopfen, Schwindel, Synkope oder sogar Herzstillstand) zu informieren und darauf hinzuweisen, dass sie sich bei Auftreten dieser Symptome unverzüglich an ihren Arzt wenden müssen.

Die gleichzeitige Gabe von QTc-Intervall-verlängernden Arzneimitteln sowie von moderaten oder starken CYP3A4-Inhibitoren kann das Risiko einer QTc-Intervall-Verlängerung erhöhen und soll während der Behandlung mit Tibsovo nach Möglichkeit vermieden werden. Wenn die Anwendung einer geeigneten Alternative nicht möglich ist, ist Tibsovo bei diesen Patienten mit Vorsicht anzuwenden und eine engmaschige Kontrolle auf eine QTc-Intervall-Verlängerung durchzuführen.

Vor einer gleichzeitigen Anwendung soll ein EKG durchgeführt werden, für mindestens 3 Wochen soll eine wöchentliche Überwachung stattfinden und danach je nach klinischer Indikation. Die empfohlene Dosis von Ivosidenib soll auf einmal täglich 250 mg reduziert werden, wenn die Anwendung von moderaten oder starken CYP3A4-Inhibitoren nicht vermieden werden kann (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5).

Wenn die Gabe von Furosemid (ein OAT3-Substrat) klinisch indiziert ist, um Anzeichen/Symptome des Differenzierungssyndroms zu behandeln, sind die Patienten engmaschig auf Elektrolytstörungen und auf eine QTc-Intervall-Verlängerung zu überwachen.

Patienten mit kongestiver Herzinsuffizienz oder Elektrolytanomalien sind während der Behandlung mit Ivosidenib engmaschig unter Durchführung regelmäßiger EKG- und Elektrolyt-Kontrollen zu überwachen.

Tibsovo ist dauerhaft abzusetzen, wenn bei Patienten eine QTc-Intervall-Verlängerung mit Anzeichen oder Symptomen einer lebensbedrohlichen Arrhythmie auftritt (siehe Abschnitt 4.2).

Ivosidenib sollte bei Patienten mit Albuminwerten unterhalb des Normbereichs oder bei untergewichtigen Patienten mit Vorsicht angewendet werden.

Schwere Nierenfunktionsstörung

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ivosidenib wurde bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) nicht ermittelt. Tibsovo soll bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung mit Vorsicht angewendet werden und diese Patientengruppe ist engmaschig zu überwachen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Leberfunktionsstörung

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ivosidenib wurde bei Patienten mit mäßiger bzw. schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klassen B und C) nicht ermittelt. Tibsovo soll bei Patienten mit mäßiger bzw. schwerer Leberfunktionsstörung mit Vorsicht angewendet werden und diese Patientengruppe ist engmaschig zu überwachen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Tibsovo soll bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse A) mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.8).

CYP3A4-Substrate

Ivosidenib induziert CYP3A4 und kann daher die systemische Exposition gegenüber CYP3A4-Substraten verringern.

Wenn die Anwendung von Itraconazol oder Ketoconazol nicht vermieden werden kann, sollen die Patienten hinsichtlich des Verlusts der antimykotischen Wirksamkeit dieser Arzneimittel überwacht werden (siehe Abschnitt 4.5).

Frauen im gebärfähigen Alter/Verhütung

Frauen im gebärfähigen Alter sollen vor Beginn der Behandlung mit Tibsovo einen Schwangerschaftstest durchführen und eine Schwangerschaft während der Therapie vermeiden (siehe Abschnitt 4.6).

Frauen im gebärfähigen Alter und Männer mit Partnerinnen im gebärfähigen Alter sollen während der Behandlung mit Tibsovo und für mindestens 1 Monat nach der letzten Dosis eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Ivosidenib kann die systemische Konzentration von hormonellen Verhütungsmitteln vermindern, weshalb die gleichzeitige Anwendung einer Barriere-Methode zur Empfängnisverhütung empfohlen wird (siehe Abschnitte 4.5 und 4.6).

Lactoseintoleranz

Tibsovo enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollen Tibsovo nicht einnehmen.

Natriumgehalt

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

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen***Auswirkungen anderer Arzneimittel auf Ivosidenib******Starke CYP3A4-Induktoren***

Ivosidenib ist ein CYP3A4-Substrat. Die gleichzeitige Anwendung von starken CYP3A4-Induktoren (z. B. Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin, Rifampicin, Johanniskraut (*Hypericum perforatum*)) wird voraussichtlich die Plasmakonzentration von Ivosidenib verringern und ist während der Behandlung mit Tibsovo kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Klinische Studien zur Bewertung der Pharmakokinetik von Ivosidenib in Gegenwart eines CYP3A4-Induktors wurden nicht durchgeführt.

Moderate oder starke CYP3A4-Inhibitoren

Bei gesunden Probanden erhöhte die Verabreichung einer Einzeldosis von 250 mg Ivosidenib und 200 mg Itraconazol einmal täglich über 18 Tage die AUC von Ivosidenib um 169 % (90 % CI: 145; 195), ohne dass sich die C_{max} veränderte. Die gleichzeitige Anwendung mit moderaten oder starken CYP3A4-Inhibitoren erhöht die Plasmakonzentration von Ivosidenib. Dies kann das Risiko einer QT-Intervall-Verlängerung erhöhen. Daher sollen während der Behandlung mit Tibsovo, wann immer möglich, geeignete Alternativen, die keine moderaten oder starken CYP3A4-Inhibitoren sind, in Betracht gezogen werden. Wenn die Anwendung einer geeigneten Alternative nicht möglich ist, sollen die Patienten mit Vorsicht behandelt und engmaschig hinsichtlich einer QTc-Intervall-Verlängerung überwacht werden. Wenn die Verwendung von moderaten oder starken CYP3A4-Inhibitoren nicht vermieden werden kann, soll die empfohlene Dosis von Ivosidenib auf 250 mg einmal täglich reduziert werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

- Moderate CYP3A4-Inhibitoren sind u.a.: Aprepitant, Ciclosporin, Diltiazem, Erythromycin, Fluconazol, Grapefruit und Grapefruitsaft, Isavuconazol, Verapamil.
- Starke CYP3A4-Inhibitoren sind u.a.: Clarithromycin, Itraconazol, Ketoconazol, Posaconazol, Ritonavir, Voriconazol.

Arzneimittel, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern

Die gleichzeitige Gabe von Arzneimitteln, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern (z. B. Anti-Arrhythmika, Fluorchinolone, 5-HT₃-Rezeptor-Antagonisten, Triazol-Antimykotika), kann das Risiko einer QT-Intervall-Verlängerung erhöhen und soll während der Behandlung mit Tibsovo nach Möglichkeit vermieden werden. Wenn die Anwendung einer geeigneten

Alternative nicht möglich ist, sollen die Patienten mit Vorsicht behandelt und engmaschig hinsichtlich einer QT-Intervall-Verlängerung überwacht werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Auswirkungen von Ivosidenib auf andere Arzneimittel

Wechselwirkungen mit Transportern

Ivosidenib hemmt P-gp und hat das Potenzial, P-gp zu induzieren. Daher kann es die systemische Exposition gegenüber Wirkstoffen, die überwiegend durch P-gp transportiert werden (z. B. Dabigatran), verändern. Die gleichzeitige Anwendung von Dabigatran ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Ivosidenib hemmt OAT3, das organische Anionen-transportierende Polypeptid 1B1 (OATP1B1) und das organische Anionen-transportierende Polypeptid 1B3 (OATP1B3). Daher kann es die systemische Exposition gegenüber OAT3 oder OATP1B1/1B3-Substraten erhöhen. Die gleichzeitige Verabreichung von OAT3-Substraten (z. B. Benzylpenicillin, Furosemid) oder sensitiven OATP1B1/1B3-Substraten (z. B. Atorvastatin, Pravastatin, Rosuvastatin) soll während der Behandlung mit Tibsovo nach Möglichkeit vermieden werden (siehe Abschnitt 5.2). Patienten sollen mit Vorsicht behandelt werden, wenn die Verwendung einer geeigneten Alternative nicht möglich ist. Wenn die Gabe von Furosemid klinisch indiziert ist, um Anzeichen/Symptome eines Differenzierungssyndroms zu behandeln, sind die Patienten engmaschig auf Elektrolytstörungen und hinsichtlich einer QTc-Intervall-Verlängerung zu überwachen.

Enzyminduktion

Cytochrom P450 (CYP)-Enzyme

Ivosidenib induziert CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 und kann CYP2C19 induzieren. Daher kann es die systemische Exposition gegenüber Substraten dieser Enzyme verringern. Geeignete Alternativen, die keine CYP3A4-, CYP2B6-, CYP2C8- oder CYP2C9-Substrate mit einer geringen therapeutischen Breite oder CYP2C19-Substrate sind, sollten während der Behandlung mit Tibsovo in Betracht gezogen werden. Die Patienten sind hinsichtlich eines Verlusts der Substrateffizienz zu überwachen, wenn die Anwendung solcher Arzneimittel nicht vermieden werden kann (siehe Abschnitt 5.2).

- Zu den CYP3A4-Substraten mit einer geringen therapeutischen Breite gehören u.a.: Alfentanil, Ciclosporin, Everolimus, Fentanyl, Pimozid, Chinidin, Sirolimus, Tacrolimus.
- Zu den CYP2B6-Substraten mit geringer therapeutischer Breite gehören u.a.: Cyclophosphamid, Ifosfamid, Methadon.
- Zu den CYP2C8-Substraten mit geringer therapeutischer Breite gehören u.a.: Paclitaxel, Pioglitazon, Repaglinid.
- Zu den CYP2C9-Substraten mit geringer therapeutischer Breite gehören u.a.: Phenytoin, Warfarin.
- Zu den CYP2C19-Substraten gehört u.a.: Omeprazol.

Itraconazol oder Ketoconazol dürfen wegen des zu erwartenden Verlustes der antimykotischen Wirksamkeit nicht gleichzeitig mit Tibsovo angewendet werden.

Ivosidenib kann die systemische Konzentration von hormonellen Verhütungsmitteln vermindern, weshalb die gleichzeitige Anwendung einer Barriere-Methode zur Empfängnisverhütung für mindestens 1 Monat nach der letzten Dosis empfohlen wird (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6).

Uridindiphosphat-Glucuronosyltransferasen (UGTs)

Ivosidenib hat das Potenzial UGTs zu induzieren und kann daher die systemische Exposition gegenüber Substraten dieser Enzyme (z. B. Lamotrigin, Raltegravir) verringern. Geeignete Alternativen, die keine UGT-Substrate sind, sollen während der Behandlung mit Tibsovo in Betracht gezogen werden. Die Patienten sind hinsichtlich des Verlusts der Wirksamkeit von UGT-Substraten zu überwachen, wenn die Anwendung solcher Arzneimittel nicht vermieden werden kann (siehe Abschnitt 5.2).

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütung

Frauen im gebärfähigen Alter sollen vor Beginn der Behandlung mit Tibsovo einen Schwangerschaftstest durchführen und eine Schwangerschaft während der Therapie vermeiden (siehe Abschnitt 4.4).

Frauen im gebärfähigen Alter und Männer mit Partnerinnen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Tibsovo und für mindestens 1 Monat nach der letzten Dosis eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Ivosidenib kann die systemische Konzentration von hormonellen Verhütungsmitteln vermindern. Daher wird die gleichzeitige Anwendung einer alternativen Verhütungsmethode, wie eine Barriere-Methode, empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Schwangerschaft

Es liegen keine ausreichenden Daten über die Anwendung von Ivosidenib bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Die Anwendung von Tibsovo während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden, wird nicht empfohlen. Patientinnen müssen über das potenzielle Risiko für den Fötus informiert werden, wenn Tibsovo während der Schwangerschaft angewendet wird oder wenn eine Patientin (oder die Partnerin eines behandelten männlichen Patienten) während der Behandlung oder im Zeitraum von einem Monat nach der letzten Dosis schwanger wird.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Ivosidenib und seine Metaboliten in die Muttermilch übergehen. Es wurden keine Studien an Tieren durchgeführt, um die Ausscheidung von Ivosidenib und seiner

Metaboliten in die Milch zu bewerten. Ein Risiko für das Neugeborene/den Säugling kann nicht ausgeschlossen werden.

Das Stillen soll während der Behandlung mit Tibsovo und für mindestens 1 Monat nach der letzten Dosis unterbrochen werden.

Fertilität

Es liegen keine Daten über die Auswirkungen von Ivosidenib auf die Fertilität vor. Es wurden keine Fertilitätsstudien an Tieren durchgeführt, um den Einfluss von Ivosidenib zu beurteilen. Unerwünschte Wirkungen auf die Fortpflanzungsorgane wurden in einer 28-tägigen Studie zur Toxizität bei wiederholter Gabe beobachtet (siehe Abschnitt 5.3). Die klinische Relevanz dieser Wirkungen ist nicht bekannt.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Ivosidenib hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Ermüdung und Schwindelgefühl wurden bei einigen Patienten unter Ivosidenib berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Dies sollte bei der Beurteilung der Verkehrstüchtigkeit und der Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen berücksichtigt werden.

Weitere ausführliche Informationen sind der Fach- und Gebrauchsinformation von Ivosidenib (Tibsovo®) in der jeweils gültigen Fassung zu entnehmen.

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für einzelne Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

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.

Ivosidenib (Tibsovo®) unterliegt der Verschreibungspflicht und sollte nur von Ärzten verschrieben werden, die Erfahrung in der Anwendung von Krebstherapien haben (Servier Deutschland GmbH 2023).

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für einzelne Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

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.

Es wurde kein Annex IV des European Public Assessment Report (EPAR) erstellt (Europäische Kommission 2023).

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für einzelne Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

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.

Der Risk-Management-Plan zu Ivosidenib (Tibsovo®) enthält Informationen zu Sicherheitsbedenken, die im Zusammenhang mit einer Anwendung von Tibsovo® identifiziert worden sind, und führt die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung auf. Diese sind im EPAR veröffentlicht (EMA 2023).

Tabelle 3-J gibt einen Überblick über die wichtigen identifizierten Risiken, wichtigen potenziellen Risiken und wichtigen fehlenden Informationen.

Tabelle 3-J: Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken

Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken	
Wichtige identifizierte Risiken	Differenzierungssyndrom bei Patienten mit akuter myeloischer Leukämie QT-Verlängerung
Wichtige potenzielle Risiken	Toxizität für Embryo und Fötus
Wichtige fehlende Informationen	Anwendung bei Patienten mit mittelschwerer und schwerer Leberfunktionsstörung Anwendung bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung

In Tabelle 3-K werden die laufenden und geplanten zusätzlichen Pharmakovigilanz-Aktivitäten dargestellt.

Tabelle 3-K: Laufende und geplante zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten

Studienstatus	Zusammenfassung der Ziele	Berücksichtigte Sicherheitsbedenken	Meilenstein	Fälligkeitsdatum
Kategorie 1: Vorgeschriebene zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die Bedingung für die Zulassung sind				
Keine				
Kategorie 2: Obligatorische zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten, bei denen es sich um spezifische Verpflichtungen im Zusammenhang mit einer bedingten Zulassung oder einer Zulassung unter außergewöhnlichen Umständen handelt				
Keine				
Kategorie 3: Erforderliche zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten				
Teilstudie zur Organbeeinträchtigung von AG120-C-001 Teilstudie zur Bewertung der Pharmakokinetik (PK), Sicherheit und Verträglichkeit, fortschreitende Krankheit (PD) und klinischen Aktivität von Ivosidenib bei Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung, schwerer Leberfunktionsstörung oder schwerer Nierenfunktionsstörung mit hämatologischen Malignomen mit einer IDH1-Mutation Status: laufend	Bewertung der PK, Sicherheit und Verträglichkeit von Ivosidenib bei Patienten mit hämatologischen Malignomen mit einer IDH1-Mutation mit mäßiger Leberfunktionsstörung, schwerer Leberfunktionsstörung oder schwerer Nierenfunktionsstörung.	<ul style="list-style-type: none"> Anwendung bei Patienten mit mittelschwerer und schwerer Leberfunktionsstörung Anwendung bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung 	Abschlussbericht verfügbar	Geplant für Q4 2025

Studienstatus	Zusammenfassung der Ziele	Berücksichtigte Sicherheitsbedenken	Meilenstein	Fälligkeitsdatum
Patientenbefragungsstudie zur Bewertung der Wirksamkeit der zusätzlichen Maßnahmen zur Risikominimierung. Querschnittsstudie zur Bewertung der Wirksamkeit der Patientenkarte für Ivosidenib bei AML-Patienten. Status: geplant	Bewertung der Wirksamkeit des Patientenkarte zur Sensibilisierung für das Differenzierungssyndrom bei AML-Patienten anhand von Prozessindikatoren für die Sensibilisierung, den Erhalt des Materials, den Nutzen und das Wissen.	Differenzierungssyndrom in der AML-Indikation.	Einreichung des Protokolls	Innerhalb von 3 Monaten nach der Entscheidung der EU-Kommission
			Abschlussbericht verfügbar	Geplant für Q4 2025
AML: Akute myeloische Leukämie; IDH1: Isocitrat-Dehydrogenase-1; PD: Fortschreitende Krankheit (Progressive Disease); PK: Pharmakokinetik				

Die geplanten (routinemäßigen und zusätzlichen) Maßnahmen zur Risikominimierung, die sich aus diesen Sicherheitsbedenken ergeben, sind in Tabelle 3-L aufgeführt.

Tabelle 3-L: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanzaktivitäten
Wichtige identifizierte Risiken		
Differenzierungssyndrom bei Patienten mit akuter myeloischer Leukämie	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung: Kennzeichnung in der Fachinformation in den Abschnitten 4.2, 4.4 und 4.5, in denen Anweisungen zur Überwachung und zum Management des Differenzierungssyndroms und zur Behandlung und der zeitweisen Unterbrechung der Behandlung mit Ivosidenib gegeben werden. Kennzeichnung in der Fachinformation in Abschnitt 4.4 und in der Packungsbeilage in Abschnitt 2, in denen gewarnt wird, dass das Differenzierungssyndrom unbehandelt lebensbedrohlich oder tödlich sein kann und Beschreibung der Symptome. Fachinformation Abschnitt 4.8 Kennzeichnung in der Packungsbeilage in Abschnitt 4, in dem Anweisung gegeben wird, dringend medizinische Hilfe aufzusuchen, wenn der Patient Nebenwirkungen / Symptome feststellt, die mit einem Differenzierungssyndrom vereinbar sind. Rechtlicher Status: verschreibungs-	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinaus: <ul style="list-style-type: none"> Fragebogen zur Nachbeobachtung des Differenzierungssyndroms. Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: <ul style="list-style-type: none"> Querschnittsstudie zur Bewertung der Wirksamkeit der Patientenkarte für Ivosidenib bei AML-Patienten. Termin für den Abschlussbericht: Geplant für Q4 2025.

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanzaktivitäten
	<p>pflichtiges Arzneimittel</p> <p>Die Behandlung muss von einem erfahrenen Onkologen eingeleitet werden.</p> <p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <p>Patientenkarte</p>	
QT-Verlängerung	<p>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <p>Kennzeichnung in der Fachinformation in Abschnitt 4.3 und in der Packungsbeilage in Abschnitt 2, in denen die Kontraindikationen für Patienten mit einem erhöhten Risiko für eine QTc-Verlängerung aufgeführt sind.</p> <p>Kennzeichnung in der Fachinformation in den Abschnitten 4.2 und 4.4, in denen Hinweise zur regelmäßigen und bei Bedarf auch kontinuierlichen EKG-Überwachung und zum Umgang mit QTc-Intervall-Verlängerungen gegeben werden, die sich auch in Abschnitt 2 der Packungsbeilage wiederfinden</p> <p>Kennzeichnung in der Fachinformation in den Abschnitten 4.2, 4.4 und 4.5, in denen Hinweise zur Überwachung und Behandlung der gleichzeitigen Verabreichung von mäßigen oder starken CYP3A4-Inhibitoren (führen zu einem Anstieg der Plasmakonzentration von Ivosidenib) und Arzneimitteln, die das QT-Intervall verlängern, gegeben werden.</p> <p>In Abschnitt 4.4 der Fachinformation wird gewarnt, dass nach der Behandlung mit Ivosidenib eine Verlängerung des QTc-Intervalls berichtet wurde. Patienten mit kongestiver Herzinsuffizienz oder Elektrolytanomalien sollten während der Behandlung mit Ivosidenib engmaschig überwacht werden, mit regelmäßiger EKG- und Elektrolytkontrolle. Ivosidenib sollte bei Patienten mit Albumin-Werten unterhalb des Normalbereichs und bei untergewichtigen Patienten mit Vorsicht angewendet werden.</p> <p>Fachinformation Abschnitt 4.8</p> <p>Kennzeichnung in den Abschnitten 2 und 4 der Packungsbeilage, in denen gewarnt wird, dass Ivosidenib eine schwerwiegende Erkrankung verursachen kann, die als QTc-Intervall-Verlängerung bekannt ist und lebensbedrohlich sein kann. Es wird empfohlen, dringend einen Arzt aufzu-</p>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinaus:</p> <p>Keine</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</p> <p>Keine</p>

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanzaktivitäten
	<p>suchen, wenn beim Patienten Nebenwirkungen / Symptome auftreten, die einer QTc-Intervall-Verlängerung entsprechen.</p> <p>Kennzeichnung in Abschnitt 2 der Packungsbeilage, in welchem dem Patienten geraten wird, mit dem Arzt zu sprechen, wenn er Herzprobleme oder Probleme mit abnormalen Elektrolytwerten hat oder Medikamente einnimmt, die das Herz beeinflussen, sowie Ratschläge zur regelmäßigen EKG-Überwachung.</p> <p>Rechtlicher Status: verschreibungspflichtiges Arzneimittel</p> <p>Die Behandlung muss von einem erfahrenen Onkologen eingeleitet werden.</p> <p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <p>Keine</p>	
Wichtige potenzielle Risiken		
Toxizität für Embryo und Fötus	<p>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <p>Kennzeichnung in Abschnitt 4.4 und 4.6 der Fachinformation und Abschnitt 2 der Packungsbeilage, in denen gewarnt wird, dass Frauen im gebärfähigen Alter vor Beginn der Therapie einen Schwangerschaftstest durchführen lassen sollten und dass Frauen im gebärfähigen Alter und Männer mit Partnerinnen im gebärfähigen Alter während der Behandlung mit Ivosidenib und für mindestens einen Monat nach der letzten Dosis eine wirksame Empfängnisverhütung anwenden sollten.</p> <p>Kennzeichnung in Abschnitt 4.4, 4.5 und 4.6 der Fachinformation und Abschnitt 2 der Packungsbeilage, in denen zur Vorsicht geraten wird, dass Ivosidenib die systemischen Konzentrationen hormoneller Verhütungsmittel verringern kann und daher die gleichzeitige Anwendung einer Barrieremethode zur Empfängnisverhütung empfohlen wird.</p> <p>Kennzeichnung in Abschnitt 4.6 der Fachinformation, in dem darauf hingewiesen wird, dass die Anwendung von Ivosidenib während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine wirksame Empfängnisverhütung anwenden, nicht empfohlen wird; wenn eine Patientin (oder die Partnerin eines behandelten männlichen Patienten) während der Behandlung oder im Zeitraum von einem</p>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinaus:</p> <p>Fragebogen zur Schwangerschaftsnachbeobachtung.</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</p> <p>Keine</p>

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanzaktivitäten
	<p>Monat nach der letzten Dosis schwanger wird, sollten sie über das potenzielle Risiko für den Fötus informiert werden.</p> <p>Kennzeichnung in Abschnitt 2 der Packungsbeilage, in dem darauf hingewiesen wird, dass Ivosidenib während der Schwangerschaft nicht empfohlen wird, da es das ungeborene Kind schädigen kann. Außerdem sollte die Patientin vor der Einnahme von Ivosidenib einen Arzt konsultieren, wenn sie schwanger ist, glaubt, dass sie schwanger sein könnte oder plant, ein Kind zu bekommen.</p> <p>Rechtlicher Status: verschreibungspflichtiges Arzneimittel</p> <p>Die Behandlung muss von einem erfahrenen Onkologen eingeleitet werden.</p> <p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <p>Keine</p>	
Wichtige fehlende Informationen		
Anwendung bei Patienten mit mittelschwerer und schwerer Leberfunktionsstörung	<p>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <p>In den Abschnitten 4.2 und 4.4 der Fachinformation wird darauf hingewiesen, dass die Sicherheit und Wirksamkeit von Ivosidenib bei Patienten mit mittelschwerer und schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klassen B bzw. C) nicht nachgewiesen ist.</p> <p>Fachinformation Abschnitt 4.8</p> <p>Kennzeichnung in Abschnitt 2 der Packungsbeilage, in dem der Rat gegeben wird, vor der Einnahme von Ivosidenib mit dem Arzt zu sprechen, wenn der Patient ein Leberproblem hat.</p> <p>Rechtlicher Status: verschreibungspflichtiges Arzneimittel</p> <p>Die Behandlung muss von einem erfahrenen Onkologen eingeleitet werden.</p> <p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <p>Keine</p>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinaus:</p> <p>keine</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Teilstudie zur Organschädigung von AG120-C-001 • Termin für den Abschlussbericht: Geplant für Q4 2025
Anwendung bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung	<p>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <p>In den Abschnitten 4.2 und 4.4 der Fachinformation wird gewarnt, dass die Sicherheit und Wirksamkeit von Ivosidenib bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²)</p>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinaus:</p> <p>keine</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</p>

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanzaktivitäten
	<p>nicht erwiesen ist, weshalb Ivosidenib mit Vorsicht angewendet werden sollte und diese Patientengruppe engmaschig überwacht werden sollte.</p> <p>Abschnitt 2 der Packungsbeilage enthält den Rat, vor der Einnahme von Ivosidenib mit dem Arzt zu sprechen, wenn der Patient ein Nierenproblem hat.</p> <p>Rechtlicher Status: verschreibungspflichtiges Arzneimittel</p> <p>Die Behandlung muss von einem erfahrenen Onkologen eingeleitet werden.</p> <p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <p>Keine</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Teilstudie zur Organschädigung von AG120-C-001 • Termin für den Abschlussbericht: Geplant für Q4 2025
<p>AML: Akute myeloische Leukämie; eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (Estimated Glomerular Filtration Rate); EKG: Elektrokardiogramm; m: Meter; ml: Milliliter</p>		

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für einzelne Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

Es liegen außer den bereits genannten keine weiteren Anforderungen vor.

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für einzelne Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

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 Angaben in Abschnitt 3.4.1 und Abschnitt 3.4.2 (Informationen zu den Bedingungen für das Inverkehrbringen) wurden der Fachinformation von Ivosidenib (Tibsovo®) entnommen (Servier Deutschland GmbH 2023). Die Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels (Abschnitt 3.4.3) und die Angaben in Abschnitt 3.4.4 entstammen der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Europäische Kommission 2023) bzw. dem EPAR (EMA 2023).

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. Europäische Kommission 2023. *Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Tibsovo*. Stand: 05/2023. Verfügbar unter: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20230504158820/anx_158820_de.pdf, abgerufen am: 10.05.2023.
2. European Medicines Agency (EMA) 2023. *Assessment report - Tibsovo: International non-proprietary name: ivosidenib. Procedure No. EMEA/H/C/005936/0000*. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tibsovo-epar-public-assessment-report_en.pdf, abgerufen am: 13.05.2023.
3. Servier Deutschland GmbH 2023. *Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) Tibsovo 250 mg Filmtabletten* Stand: Mai 2023.

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

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind.

Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-11 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-11: 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	Untersuchung	„[...] Vor der Einnahme von Tibsovo muss bei den Patienten eine IDH1-R132-Mutation durch einen geeigneten diagnostischen Test nachgewiesen werden.“ (S. 1, 4.2 Abschnitt Dosierung und Art der Anwendung)	Ja
2	Behandlung	„[...] Die empfohlene Dosis beträgt 500 mg Ivosidenib (2 × 250 mg Tabletten), die einmal täglich oral eingenommen werden. Die Behandlung sollte fortgesetzt werden bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder bis die Behandlung vom Patienten nicht mehr vertragen wird.“ (S. 1, 4.2 Abschnitt Dosierung)	Ja
3	Überwachung	„Vor Beginn der Behandlung muss ein Elektrokardiogramm (EKG) erstellt werden. Das Herzfrequenzkorrigierte QT-Intervall (QTc-Intervall) soll vor Beginn der Behandlung weniger als 450 Millisekunden (ms) betragen [...]. Liegt die QTc-Intervall-Verlängerung zwischen 480 ms und 500 ms, soll die Behandlung mit Ivosidenib nur ausnahmsweise erfolgen und nur unter engmaschiger Überwachung stattfinden. [...]“ (S. 1, 4.2 Abschnitt Vorsichtsmaßnahmen vor Verabreichung und Überwachung)	Ja
4	Überwachung	„[...] Vor Behandlungsbeginn sowie danach mindestens einmal wöchentlich während der ersten 3 Wochen der Therapie muss ein EKG erstellt werden. Anschließend muss dies monatlich erfolgen, sofern das QTc-Intervall bei ≤ 480 ms bleibt. [...] Sofern klinisch angezeigt, soll im Falle einer suggestiven Symptomatik ein EKG erstellt werden [...]“ (S. 1, 4.2 Abschnitt Vorsichtsmaßnahmen vor Verabreichung und Überwachung)	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)
5	Überwachung	„[...] Die gleichzeitige Einnahme von Arzneimitteln, die bekanntermaßen das QTc-Intervall verlängern, sowie die gleichzeitige Einnahme von moderaten oder starken CYP3A4-Inhibitoren kann das Risiko einer QTc-Intervall-Verlängerung erhöhen und soll während der Behandlung mit Tibsovo nach Möglichkeit vermieden werden. [...]. Vor einer gleichzeitigen Anwendung soll ein EKG erstellt werden, eine wöchentliche Überwachung soll über mindestens 3 Wochen erfolgen [...].“ (S. 1, 4.2 Abschnitt Vorsichtsmaßnahmen vor Verabreichung und Überwachung)	Ja
6	Überwachung	„[...] Das komplette Blutbild und die Blutchemie sollen vor Beginn der Behandlung mit Tibsovo, mindestens einmal wöchentlich während des ersten Therapiemonats, einmal alle zwei Wochen während des zweiten Therapiemonats und, sofern klinisch angezeigt, bei jedem Arztbesuch während der gesamten Therapiedauer untersucht werden.“ (S. 1, 4.2 Abschnitt Vorsichtsmaßnahmen vor Verabreichung und Überwachung)	Ja
7	Behandlung	„[...] Wenn die Anwendung von moderaten oder starken CYP3A4-Inhibitoren nicht vermieden werden kann, soll die empfohlene Dosis von Ivosidenib auf einmal täglich 250 mg (1 × 250 mg Tablette) reduziert werden. Wenn der moderate oder starke CYP3A4-Inhibitor abgesetzt wird, soll die Dosis von Ivosidenib nach mindestens 5 Halbwertszeiten des CYP3A4-Inhibitors auf 500 mg erhöht werden.“ (S. 1, 4.2 Abschnitt Dosisanpassung bei gleichzeitiger Verabreichung von moderaten oder starken CYP3A4-Inhibitoren)	Ja
8	Behandlung	„Differenzierungssyndrom [...] Bei Verdacht auf ein Differenzierungssyndrom sollten systemische Kortikosteroide für mindestens 3 Tage verabreicht und erst nach Abklingen der Symptome ausgeschlichen werden. Ein vorzeitiges Absetzen kann zu einem Wiederauftreten der Symptome führen. <ul style="list-style-type: none"> • Einleitung einer hämodynamischen Überwachung bis zum Abklingen der Symptome und für mindestens 3 Tage. 	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)
		<ul style="list-style-type: none"> • Unterbrechen der Therapie mit Tibsovo, wenn schwere Anzeichen / Symptome länger als 48 Stunden nach Beginn der systemischen Kortikosteroid-Gabe anhalten. • Wiederaufnahme der Behandlung mit einmal täglich 500 mg Ivosidenib, wenn sich die Anzeichen / Symptome mildern oder sicher verringern und wenn sich der klinische Zustand verbessert.“ (S. 2, 4.2 Abschnitt Empfohlene Dosisanpassungen bei Nebenwirkungen)	
9	Behandlung	„Leukozytose (Anzahl der weißen Blutkörperchen $> 25 \times 10^9/l$ oder ein absoluter Anstieg der Gesamtanzahl der weißen Blutkörperchen $> 15 \times 10^9/l$ gegenüber dem Ausgangswert [...]) <ul style="list-style-type: none"> • Einleitung der Behandlung mit Hydroxycarbamid gemäß den Behandlungsstandards/Leitlinien und einer Leukapherese, sofern klinisch angezeigt. [...] • Nach Abklingen der Leukozytose Wiederaufnahme der Behandlung mit einmal täglich 500 mg Ivosidenib.“ (S. 2, 4.2 Abschnitt Empfohlene Dosisanpassungen bei Nebenwirkungen)	Ja
10	Behandlung	„QTc-Intervall-Verlängerung > 480 bis 500 ms (Grad 2) [...] <ul style="list-style-type: none"> • Überwachen und Supplementieren der Elektrolyte je nach klinischer Indikation. • Überprüfung und Anpassung der gleichzeitig verabreichten Arzneimittel mit bekannter QTc-Intervall-verlängernder Wirkung. [...] • Unterbrechen der Therapie mit Tibsovo bis das QTc-Intervall wieder ≤ 480ms beträgt. [...] • EKG-Überwachung mindestens einmal wöchentlich für 3 Wochen und sofern klinisch angezeigt, nach Rückkehr des QTc-Intervalls auf ≤ 480 ms.“ (S. 2, 4.2 Abschnitt Empfohlene Dosisanpassungen bei Nebenwirkungen)	Ja
11	Behandlung	„QTc-Intervall-Verlängerung > 500 ms (Grad 3) [...]	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)
		<ul style="list-style-type: none"> • Überwachen und supplementieren der Elektrolyte je nach klinischer Indikation. • Überprüfung und Anpassung der gleichzeitig verabreichten Arzneimittel mit bekannter QTc-Intervallverlängernder Wirkung (siehe Abschnitt 4.5). • Unterbrechen der Therapie mit Tibsovo und Überwachen des EKGs alle 24 Stunden bis das QTc-Intervall wieder innerhalb von 30 ms des Ausgangswertes oder ≤ 480 ms liegt. • Im Falle einer QTc-Intervallverlängerung > 550 ms ist zusätzlich zur bereits vorgesehenen Unterbrechung der Ivosidenib-Einnahme eine kontinuierliche elektrokardiografische Überwachung des Patienten zu erwägen, bis der QTc-Wert wieder < 500 ms beträgt. • Wiederaufnahme der Behandlung mit einmal täglich 250 mg Ivosidenib, wenn das QTc-Intervall wieder innerhalb von 30 ms des Ausgangswertes oder ≤ 480 ms liegt. • Nach Rückkehr des QTc-Intervalls auf weniger als 30 ms vom Ausgangswert oder ≤ 480 ms, EKG-Kontrollen mindestens einmal wöchentlich für 3 Wochen und sofern klinisch angezeigt. <p>[...]“ (S. 2, 4.2 Abschnitt Empfohlene Dosisanpassungen bei Nebenwirkungen)</p>	
12	Behandlung	<p>„Andere Nebenwirkungen des Grades 3 oder höher</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unterbrechen der Therapie mit Tibsovo bis die Toxizität auf Grad 1 oder niedriger oder auf den Ausgangswert zurückgeht. Anschließende Wiederaufnahme der Behandlung mit täglich 500 mg (Toxizität Grad 3) oder täglich 250 mg (Toxizität Grad 4). • Bei Wiederauftreten einer Toxizität des Grades 3 (ein zweites Mal) ist die Tibsovo-Dosis auf 250 mg täglich zu reduzieren, bis die Toxizität abklingt. Anschließende Erhöhung der Dosis auf täglich 500 mg. • Absetzen von Tibsovo bei Wiederauftreten einer Toxizität des Grades 3 	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)
		(ein drittes Mal) oder bei einer Toxizität Grad 4.“ (S. 2, 4.2 Abschnitt Empfohlene Dosisanpassungen bei Nebenwirkungen)	
13	Überwachung	„[...] Eine empfohlene Dosis für Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (eGFR < 30 ml/min/1,73 m ²) wurde nicht ermittelt. Tibsovo muss daher bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung mit Vorsicht und unter engmaschiger Überwachung angewendet werden [...]. (S. 3, 4.2 Abschnitt Besondere Patientengruppen)	Ja
14	Überwachung	„[...] Eine empfohlene Dosis für Patienten mit mäßiger bzw. schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klassen B und C) wurde nicht ermittelt. Tibsovo muss daher bei Patienten mit mäßiger bzw. schwerer Leberfunktionsstörung mit Vorsicht und unter engmaschiger Überwachung angewendet werden [...]. (S. 3, 4.2 Abschnitt Besondere Patientengruppen)	Ja
15	Unterweisung	„Die Patienten sollen darauf hingewiesen werden, Grapefruit und Grapefruitsaft während der Behandlung zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.5). Ferner sollen sie darauf aufmerksam gemacht werden, das im Tablettenbehältnis enthaltene Silicagel-Trockenmittel nicht zu schlucken.“ (S. 2, 4.2 Abschnitt Art der Anwendung)	Ja
16	Unterweisung	„[...] Die Patienten sind über das Risiko einer QT-Verlängerung und die damit verbundenen Anzeichen und Symptome (Herzklopfen, Schwindel, Synkope oder sogar Herzstillstand) zu informieren und darauf hinzuweisen, dass sie sich bei Auftreten dieser Symptome unverzüglich an ihren Arzt wenden müssen. [...]“ (S. 3, 4.4 Abschnitt QTc-Intervall-Verlängerung)	Ja
17	Behandlung	„[...] Die empfohlene Dosis von Ivosidenib soll auf einmal täglich 250 mg reduziert werden, wenn die Anwendung von moderaten oder starken CYP3A4-Inhibitoren nicht vermieden werden kann.“ (S. 3, 4.4 Abschnitt QTc-Intervall-Verlängerung)	Ja
18	Behandlung	„Bei schwerem Erbrechen und/oder Durchfall muss eine Bewertung der Serumelektrolytanomalien, insbesondere der Hypokaliämie und des Magnesiums,	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)
		durchgeführt werden.“ (S. 3, 4.4 Abschnitt QTc-Intervall-Verlängerung)	
IDH1: Isocitrat-Dehydrogenase-1; m: Meter; mg: Milligramm; ml: Milliliter			

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Die Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels hat den Stand Mai 2023 (Servier Deutschland GmbH 2023).

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

Es wurden keine zwingend erforderlichen Leistungen identifiziert, die nicht bereits Bestandteil des EBM sind.

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

Es wurde die EBM-Version 2023/2. Quartal vom 13.04.2023 herangezogen (KBV 2023).

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. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) 2023. *Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM): Stand: 2. Quartal 2023*. Verfügbar unter: https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_2._Quartal_2023.pdf, abgerufen am: 18.04.2023.
2. Servier Deutschland GmbH 2023. *Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) Tibsovo 250 mg Filmtabletten* Stand: Mai 2023.