Universitätsklinikum Ulm
Zentrum für Innere Medizin
Klinik für Innere Medizin III
Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. med. Hartmut Döhner

Gesundheitsökonomische Evaluation von ATO/ATRA bei akuter Promyelozytenleukämie im Vergleich zum historischen Standard mit AIDA

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Universität Ulm

vorgelegt von Katharina Krempel
aus Solingen
2018

Amtierender Dekan: Prof. Dr. rer. nat. Thomas Wirth

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Richard F. Schlenk

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Gabriele Nagel

Tag der Promotion: 07.06.2019

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis IV
Abkürzungsverzeichnis VI
1. Einleitung 1
1.1 Akute Promyelozytenleukämie 1
1.2 Therapie 4
1.3 Gesundheitsökonomie 7
1.4 Fragestellung 10
2. Material und Methoden 11
2.1 Studiendesign und Studienpopulation APL0406 11
2.2 Einschlusskriterien 13
2.3 Ausschlusskriterien 13
2.4 Case report forms und Datenerhebung 13
2.5 Statistische Methoden 14
2.6 Kostenanalyse 15
2.7 Rekonstruktion der Überlebensdaten 26
2.8 Semi-Markov Mehrstadien-Modell (illness-death model) 26
2.9 Qualitätskorrigierte Lebensjahre 29
2.10 Kosten-Effektivitäts-Analyse 30
3. Ergebnisse 31
3.1 Ergebnisse der DRG-Gruppierung 31
3.2 Basischarakteristika des Patientenkollektivs in Deutschland 32
3.3 Dauer und Kosten der Induktionstherapie 34
3.4 Kosten der Konsolidierungstherapie im ATO/ATRA-Arm 40
3.5 Kosten der Konsolidierungstherapie im AIDA-Arm 49
3.6 Kosten der Erhaltungstherapie im AIDA-Arm 56
3.7 Kosten der Rezidivtherapie 57
3.8 Gesamtkosten pro Therapiearm und inkrementelle Kosten 58
3.9 Kosten-Effektivitäts-Analyse 60
4. Diskussion 65
4.1 ATO/ATRA als Erstlinientherapie bei neu diagnostizierter APL 65
4.2 Diskussion von Wirksamkeit und Nebenwirkungen 66
4.3 Limitation der Kosten-Effektivitäts-Analyse 68

4.4 Diskussion der Kosteneffektivität 69
4.5 Aussicht 75
5. Zusammenfassung 77
6. Literaturverzeichnis 79
Danksagung 95
Lebenslauf 96

Abkürzungsverzeichnis

6-MP	6-Mercaptopurin
AIDA	All-trans-Retinsäure/Idarubicin, Name eines Therapieregimes
amb.	ambulant
AML	Akute myeloische Leukämie
AML17	Name einer Therapie-Studie zu APL
APL	Akute Promyelozytenleukämie
APL0406	Name einer Therapie-Studie zu APL
ATO	Arsentrioxid
ATRA	all-trans retinoic acid (All-trans-Retinsäure)
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CC	comorbidity and complications
CR	complete remission
CRF	case report form
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
disk.	diskontiert
DRG	diagnosis-related group
DS	Differenzierungssyndrom
EMA	European Medicines Agency
Erythrozytenkonz.	Erythrozytenkonzentrat
etc.	et cetera
FAB	French-American-British (morphologic classification scheme)
FISH	Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung
FLT3-ITD	fms-like tyrosine kinase-3-internal tandem duplication
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
G-CSF	granulocyte-colony stimulating factor
G-DRG	German refined diagnosis-related Groups (-System)
GIMEMA	Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell'Adulto, italienische Arbeitsgruppe
GVD	Grenzverweildauer

ICD10-GM	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems – German Modification
ICER	incremental cost-effectiveness ratio
InEK	Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus GmbH
inkrem.	inkrementell
IQR	inter quartile range
IQWIG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KG	Körpergewicht
KHEntgG	Krankenhausentgeltgesetz
KOF	Körperoberfläche
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
Max.	Maximum
max.	maximal
MDK	Medizinischer Dienst der Krankenversicherung
Min.	Minimum
MRE	Multiresistente Erreger
MTX	Methotrexat
MTZ	Mitoxantrone
n	Anzahl
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NPM1	nucleophosmin
NUB	Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethode
o. g.	oben genannt
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
p	Wahrscheinlichkeit
PCCL	patient clinical complexity level
PETHEMA	Programa de Estudio y Tratamiento de las Hemopatías Malignas, spanische Arbeitsgruppe
PLZF	promyelocytic leukemic zinc finger
PML-RARA	promyelocytic leukemia – retinoic acid receptor alpha
QALY	quality-adjusted life year
RT-PCR	reverse transcription polymerase chain reaction
s	Standardabweichung

s.	siehe
s. u.	siehe unten
SGB	Sozialgesetzbuch
sog.	sogenannt
stat.	stationär
Thrombozytenkonz.	Thrombozytenkonzentrat
u. a.	unter anderem
WBC	white blood cells
WHO	World Health Organization
wilcox	Wilcoxon-Rangsummentest
wk	week
z. B.	zum Beispiel
ZE	Zusatzentgelt
ZNS	Zentralnervensystem

1. Einleitung

1.1 Akute Promyelozytenleukämie

1.1.1 Definition und Epidemiologie

Die akute Promyelozytenleukämie (APL) ist eine Unterform der akuten myeloischen Leukämie (AML) und wurde als solche erstmals im Jahr 1957 von Hillestad beschrieben. [37] Gemäß der überarbeiteten Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization, WHO) für Erkrankungen der lymphatischen und hämatopoetischen Gewebe von 2016 wird sie als ‚APL mit *PML-RARA'* bezeichnet und als eigene Krankheitsentität in der Kategorie 'Acute myeloid leukemia with recurrent genetic abnormalities' (‚Akute myeloische Leukämie mit rekurrenten genetischen Veränderungen') aufgeführt. [4]

Das namensgebende Fusionsgen, *promyelocytic leukemia - retinoic acid receptor alpha* (*PML-RARA*), entsteht durch die balancierte Translokation t(15;17)(q22;q21) und resultiert in einem Differenzierungsblock auf dem Ausreifungsstadium der Promyeloblasten. [17] [35] [2] Basierend auf Zellkultur und Tiermodellen zeigte sich, dass das Vorliegen des *PML-RARA*-Fusionsgens nicht ausreicht, um den leukämischen Phänotyp zu induzieren. [43] Für einen leukämischen Phänotyp mit überschießender Proliferation sind weitere Genmutationen notwendig, wie beispielsweise *FLT3*-ITD (*fms-like tyrosine kinase-3*-internal tandem duplication), die in etwa der Hälfte der APL-Fälle nachweisbar ist. [6]

Die Diagnose erfolgt durch Nachweis eines Anteils von ≥ 20 % Blasten in der Knochenmarksaspiration sowie der typischen reziproken Translokation t(15;17)(q22;q21) mittels Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) und/oder reverser Transkriptions-Polymerasekettenreaktion (reverse transcription polymerase chain reaction, RT-PCR) zur Identifizierung des *PML-RARA*-Fusionsgens. [42] [96] Dieses kann in 98 % der APL-Fälle nachgewiesen werden. [73]

Weitere Varianten der APL umfassen die Translokation t(11;17)(q23;q21), die zu einer Fusion des *promyelocytic leukemic zinc finger - Gens* (*PLZF*) und *RARA* führt sowie die Translokation t(5;17)(q35;q21) bei der das Fusionsgen *RARA-NPM1* (*nucleophosmin*) nachweisbar ist. [90]

Die morphologische Abgrenzung der APL zu anderen Unterformen der AML erfolgt anhand charakteristischer Promyelozyten, den sog. ‚faggot cells', mit Bündeln von Auer-Stäbchen und myeloperoxidase-positiven Granula im Zytoplasma. [13] [89]

Der Anteil der APL an Neuerkrankungen der myeloischen Zelllinie beträgt bei Erwachsenen ca. 5 – 10 %. [78] Sie tritt vorwiegend im mittleren Lebensalter auf, mit abfallender Häufigkeit nach dem 60. Lebensjahr. [42] [2] Die Inzidenz in Europa liegt bei 0,14/100.000 Einwohnern. [78]

Männer und Frauen sind in gleichem Maße betroffen. [97]

1.1.2 Einteilung

Gemäß der WHO Klassifikation von 2016 wird die APL über das Vorliegen des *PML-RARA* Fusionsgens definiert. Historisch, aber dennoch weiterhin von Bedeutung ist die Unterscheidung der beiden morphologischen Subtypen M3 und M3v (Variant-Form). Diese basiert auf der Klassifikation des French-American-British (FAB) morphologic classification scheme von 1976, welche die Varianten der AML anhand von morphologischen und zytochemischen Gesichtspunkten in ein Schema einordnet. [4] [36] [99]

Genannte Unterformen unterscheiden sich in Häufigkeit und Phänotyp, nicht jedoch in ihren molekularen Merkmalen und dem Therapieansprechen. Beide weisen die gleiche Sensitivität gegenüber den wichtigsten Komponenten der derzeit eingesetzten Therapieregimes, Anthrazykline, All-Trans Retinsäure (all-trans retinoic acid, ATRA) und Arsentrioxid (ATO), auf. [19]

1.1.3 Klinik

Die akute Promyelozytenleukämie wird als hämatologischer Notfall eingestuft und erfordert im Fall des Verdachtes die unmittelbare Einleitung diagnostischer und therapeutischer Schritte. [89]

Ein wichtiges klinisches Merkmal stellt die verstärkte Blutungsneigung, hervorgerufen durch eine Koagulopathie, mit Gefahr schwerer Blutungen des Zentralnervensystems (ZNS) dar. Studien belegen eine Korrelation zum Auftreten von Todesfällen in der Frühphase der Erkrankung, welche trotz erheblicher Fortschritte in der Therapie als signifikantes Problem gelten. Die Werte für das Auftreten von Frühtodesfällen lagen in älteren klinischen Studien zwischen 7 %

und 14 %. [20] [54] [91] Lehmann et al. ermittelten dagegen in einer populationsbasierten Untersuchung aus dem Jahr 2011 eine Frühtodesfallrate bei APL in Schweden in Höhe von 29 % innerhalb von 30 Tagen nach Diagnosestellung, bezogen auf alle erfassten Altersgruppen. Diese deutlich höhere Zahl steht vermutlich in Zusammenhang mit dem Ausschluss älterer und komorbider Patienten in vorherigen klinischen Studien. [53]

1.1.4 Prognostische Faktoren

Die Prognose der APL hat sich in den letzten zwei Jahrzehnten mit der Etablierung von ATRA und später ATO in den Therapieschemata dramatisch verbessert. Sowohl Remissionsraten von bis zu 100 % als auch günstigere Nebenwirkungsprofile bei rückläufiger Anwendung von Chemotherapeutika haben zu einer positiven Entwicklung beigetragen. [55] [57]

Ein hohes Lebensalter bei Diagnosestellung gilt aufgrund des steigenden Risikos für Frühtodesfälle als ungünstiger prognostischer Faktor. [53]
Ein weiterer prognostisch bedeutsamer Faktor bei neu diagnostizierter APL ist die prätherapeutische Anzahl der Leukozyten (white blood cells, WBC). Hochrisikopatienten werden über den Nachweis von WBC > 10 x 10^9/L identifiziert, während niedrigere Leukozytenzahlen aktuell als Standardrisiko bezeichnet werden. [1] [57] [69] Vorliegende Studienergebnisse zu hohen WBC demonstrieren deren prognostische Relevanz sowohl durch ein erhöhtes Rezidivrisiko als auch vermehrtes Auftreten von Frühtodesfällen, verglichen mit Patienten aus der Standardrisikogruppe. Bislang wurden diese Sachverhalte jedoch größtenteils im Kontext einer chemotherapiehaltigen Behandlung wie dem ATRA/Idarubicin (AIDA)-Schema untersucht. [67] [93]
In Zusammenhang mit einem Therapieansatz bestehend aus ATRA/Idarubicin in der Induktions- und Cytarabin plus Mitoxantrone (MTZ) in der Konsolidierungstherapie konnten Schlenk et al. ein nachweislich verringertes Gesamtüberleben aufgrund einer erhöhten Inzidenz früher Todesfälle bei Patienten der Hochrisikogruppe zeigen. [83]

Die Datenlage bezüglich einer verschlechterten Prognose bei Vorliegen der o. g. *FLT3*-Mutation ist kontrovers. Cicconi et al. konnten in einer aktuellen Studie einen

negativen Effekt auf das ereignisfreie Überleben bei *FLT3*-positiven Patienten mit Standardrisiko-APL und Therapie mit ATRA und Chemotherapie aufzeigen. Im Rahmen eines Therapieansatzes mit ATO/ATRA wurden bis dato jedoch keine signifikanten Auswirkungen auf Gesamtüberleben, ereignisfreies Überleben oder Rezidivwahrscheinlichkeit dokumentiert. [71] [14]

1.2 Therapie

1.2.1 All-Trans-Retinsäure und Standardtherapie

All-Trans-Retinsäure, auch als Tretinoin bezeichnet, leitet sich in ihrer chemischen Struktur von Vitamin A_1 (Retinol) ab und hat die Therapie und Prognose der akuten Promyelozytenleukämie revolutioniert. [84] [80]

Die Einführung von ATRA in die Therapieschemata der APL im Jahr 1985 löste die Anthrazyklin- und Cytarabin-basierte Chemotherapie ab. [100] Entscheidende Fortschritte in der Behandlung der APL wurden zunächst durch die Kombination von ATRA mit Anthrazyklinen und schließlich mit einer Kombination aus ATRA und Arsentrioxid erzielt. [32] [100] [57]

In den derzeitigen Therapieprotokollen stellt ATRA die wesentliche Komponente von Induktions-, Konsolidierungs- und Erhaltungstherapie dar. [16] Aufgrund des hohen Risikos letaler Verläufe durch Hämorrhagien unmittelbar nach Diagnosestellung der APL wird bereits bei Verdacht und vor molekulargenetischer Bestätigung die sofortige Einleitung einer Therapie mit ATRA sowie supportiver Maßnahmen in Form von Thrombozytensubstitution empfohlen. [80]

ATRA weist in der Anwendung eine gute Verträglichkeit auf, jedoch tritt bei 20 – 25 % der Patienten das sogenannte Differenzierungssyndrom (DS) als charakteristische Nebenwirkung auf. [74] Früher auch als Retinsäure-Syndrom bezeichnet, stellt es einen Nebeneffekt von Differenzierungstherapien dar. Es entsteht aufgrund der Reifung leukämischer Blasten und kann somit sowohl bei einer Therapie mit ATRA als auch mit ATO auftreten. Die Symptome umfassen Dyspnoe, pulmonale Infiltrate, Gewichtszunahme, Fieber ohne erklärbare Ursache sowie Ergüsse in Pleura oder Perikard, oftmals in Assoziation mit Infektion, septischem Schock oder Hämorrhagien. [82] [34]

Als weitere Nebenwirkungen können der sog. Pseudotumor cerebri, welcher ca. 3 % der Patienten betrifft, und die therapiebedingte Hyperleukozytose auftreten.

Letztere ist ebenso wie das DS sowohl mit ATRA als auch ATO assoziiert und deutlich häufiger als die übrigen Nebenwirkungen zu beobachten. Die Hyperleukozytose kann durch den Einsatz von Hydroxyurea zur Zytoreduktion behandelt werden. [80] [57]

Die bisherige Standardtherapie der akuten Promyelozytenleukämie basiert auf der o. g. Kombination von ATRA und Anthrazyklinen. [16]
Anthrazykline (Idarubicin, Daunorubicin, Epirubicin, Doxorubicin) sind zytostatisch wirkende Antibiotika, deren Wirkung sowohl auf dem Prinzip der Interkalation als auch auf der Entstehung von DNA-Doppelstrangbrüchen mit daraus resultierendem Zelluntergang beruht. [41] Eine relevante Anthrazyklin-induzierte Nebenwirkung ist vor allem die Kardiotoxizität, welche auch spät nach Abschluss der Behandlung eine Herzinsuffizienz und hochgradige Arrhythmien hervorrufen kann. Aufgrund dessen sind während und nach der Therapie regelmäßige echokardiographische Kontrollen der systolischen und diastolischen linksventrikulären Funktion erforderlich, um entsprechende Auffälligkeiten frühzeitig zu erkennen. [46] [88] [101] [68]
Mitoxantrone, ein Anthracenedion, hat eine strukturelle Ähnlichkeit mit der Gruppe der Anthrazykline und wurde in der Reinduktionstherapie von Patienten mit Rezidiv verwendet, bevor die herausragende Wirkung von ATO für dieses Patientenkollektiv entdeckt wurde. Außerdem ist Mitoxantrone Bestandteil des zweiten Konsolidierungszyklus des AIDA2000-Schemas. [31] [28] [56]

Lange Zeit galt das von der italienischen Arbeitsgruppe GIMEMA (Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell'Adulto) auf unterschiedliche Risikogruppen abgestimmte AIDA-Schema, bestehend aus ATRA und Idarubicin zur Remissionsinduktion und drei ATRA-haltigen Konsolidierungszyklen gefolgt von einer zweijährigen Erhaltungstherapie, als Therapie der Wahl bei akuter Promyelozytenleukämie. Es gehört zu den weltweit am häufigsten angewendeten Therapieprotokollen und stellt in der Erstlinientherapie der Hochrisiko-APL weiterhin eine wichtige Option dar. [56] [15] Wichtige Nebenwirkungen umfassen sowohl die hämatologische Toxizität als auch die Entwicklung einer sekundären hämatologischen Neoplasie, welche bei etwa 2 % der Patienten auftritt. [57] [62]

1.2.2 Einführung von Arsentrioxid und neue Therapieregimes

Das Schwermetall Arsen ist trotz erheblicher Toxizität bei langfristiger oder hochdosierter Exposition seit ca. 2400 Jahren als therapeutisches Agens mit breitem Wirkungsspektrum, u. a. in der traditionellen chinesischen Medizin, bekannt. [44] [27]

Seine Relevanz für die Behandlung hämatologischer Krankheitsbilder wurde zum ersten Mal im Jahr 1878 in Boston beschrieben, als bei zwei gesunden und einem Probanden mit ‚Leukozythämie' eine Reduktion weißer Blutzellen durch die Anwendung von Thomas Fowlers Kalium-Bicarbonat-basierter Arsentrioxid (As_2O_3)-Lösung beobachtet wurde. Später zeigten Studien zur Wirksamkeit von ATO bei APL eine erfolgreiche Remissionsinduktion nach Anwendung als Monotherapeutikum bei Patienten mit Rezidiv einer APL. Im Jahr 2000 erfolgte dann die Zulassung als Medikament für rezidivierte und refraktäre APL in den USA und Europa. [49] [26] [86] [3]

Daraufhin wurde ATO zunehmend auch in der Primärtherapie der APL untersucht und auf Basis der APL0406-Studie als Kombinationstherapie mit ATRA bei Standardrisiko-APL in den USA und Europa zugelassen. [30]

Die Wirkweise von ATO ist in Gänze noch nicht abschließend aufgeklärt, wichtige Komponenten der Wirkung umfassen eine Bindung an die PML-Domäne des Fusionsproteins PML-RARA mit anschließender Kondensation des Proteins zu sog. nuclear bodies und Degradation. Dieser Prozess ermöglicht die effiziente Reduktion leukämischer Blasten durch Differenzierung der fehlerhaft entwickelten Leukozytenvorstufen mit nachfolgender Apoptose. [103] [51] [18] [39] [57]

Nebenwirkungen von ATO sind u. a. eine Leukozytose aufgrund reifender Blasten, Leber- und Nierenschädigungen, Verlängerung der QT-Zeit sowie das Differenzierungssndrom. [57] [74]

1.3 Gesundheitsökonomie

1.3.1 Grundlagen der Gesundheitsökonomie

Der Begriff der Gesundheitsökonomie wurde bereits Mitte des letzten Jahrhunderts geprägt und bezeichnet die Wissenschaft, welche sich mit Themen und Fragestellungen zu Finanzen im Kontext des Gesundheitswesens beschäftigt. Insbesondere die Einführung neuer Medikamente und Behandlungsmethoden sowie damit verbundene steigende Kosten für die medizinische Versorgung der Bevölkerung rückten im Laufe der Zeit den Fokus auf die ökonomische Betrachtung des Gesundheitssystems. [64]

Der sinnvolle Einsatz von monetären Ressourcen zur Erhaltung und Verbesserung der Gesundheit einer Gesellschaft stellt seit langem einen wichtigen Aspekt der Gesundheitsökonomie dar. [64]
Durch Entwicklung und Anwendung von Modellen und Studien ist diese an der Optimierung der gesundheitlichen Versorgung der Öffentlichkeit bei möglichst gleichzeitiger Minimierung der aufzuwendenden Kosten maßgeblich beteiligt. [24]
Mit Hilfe analytischer Studien, sog. gesundheitsökonomischen Evaluationen, werden unter Berücksichtigung verschiedener Gesundheitssysteme und gesellschaftlicher Herausforderungen wie der seit Jahren steigenden Lebenserwartung Entscheidungen zu Verteilung von Gesundheitsbudgets und Investitionen in (neue) Maßnahmen getroffen. Dabei sind Wirksamkeit, Effizienz sowie der rücksichtsvolle Umgang mit den betreffenden Gesundheitsgütern wie Arzneimitteln, Dienstleistungen oder Interventionen für die Gesundheitsversorgung von großer Bedeutung. [48] Die Abwägung von Wirksamkeit und Kosten verschiedener Behandlungsalternativen stellt somit die Aufgabe der Gesundheitsökonomie dar. [64] [48]

1.3.2 Gesundheitsökonomische Evaluation

Eines der wichtigsten Instrumentarien der Gesundheitsökonomie ist die gesundheitsökonomische Evaluation. Sie ist definiert als eine vergleichende Analyse zweier Behandlungsalternativen in Bezug auf deren Wirksamkeit und Kosten. [23]
Bei den verglichenen Behandlungsalternativen kann es sich um verschiedene Maßnahmen zur Gesundheitsversorgung der Bevölkerung wie diagnostische und

interventionelle Verfahren, Therapiemaßnahmen oder auch Programme zur Krankheitsvorsorge und –bewältigung, beispielsweise Disease-Management-Programme, handeln. [23] [8]

Grundsätzlich werden vier Analyseformen der gesundheitsökonomischen Evaluation unterschieden: [48]

- Kosten-Minimierungs-Analyse
- Kosten-Effektivitäts-Analyse
- Kosten-Nutzwert-Analyse
- Kosten-Nutzen-Analyse

Allen Evaluationen gemein ist die Bewertung entstehender Kosten einer Maßnahme im Verhältnis zu deren Konsequenz bzw. Outcome, welches als klinischer Parameter, gesundheitsbezogenes Kriterium wie gewonnene Lebensjahre, Lebenserwartung und Lebensqualität sowie monetäres Outcome gemessen werden kann. [87]
Die im Kontext einer Studie ermittelten Kosten einer Maßnahme unterscheiden sich abhängig von den kostenverursachenden Faktoren, welche für die Erstellung der Evaluation betrachtet wurden, ebenfalls in ihrer Dimension. Sie werden unterteilt in direkte medizinische Kosten, beispielsweise für stationäre und ambulante Krankenhausleistungen und Arzneimittel, und direkte nicht-medizinische Kosten wie Fahrtkosten und krankheitsbedingte Anschaffungen und Umbauten. Weiterhin können auch indirekte Kosten durch Krankheitsfolgen wie Arbeitsausfälle berücksichtigt werden. [23] [87] Die unterschiedlichen Formen der gesundheitsökonomischen Evaluation werden zur Bewertung von Interventionsalternativen hinsichtlich genannter Aspekte durchgeführt. Dabei wird die Studienform anhand der oder des zu untersuchenden Outcomes ausgewählt.
Nach Abschluss der Studie können die gewonnenen Ergebnisse einschließlich Differenzen in Kosten und Outcome aus verschiedenen Perspektiven, wie der von Kostenträgern oder der Gesellschaft, betrachtet und zur Optimierung der Wirtschaftlichkeit des Gesundheitssystems eingesetzt werden. [87]

1.3.3 Kosten-Effektivitäts-Analyse

Die Kosten-Effektivitäts-Analyse ist eine häufig eingesetzte Variante der gesundheitsökonomischen Evaluation.

Für zwei verschiedene Behandlungsalternativen werden Kosten verschiedener Dimensionen (direkt/indirekt) ermittelt und einem vorher festgelegten Outcome als Maß für die Effektivität gegenübergestellt. [48]

Das Outcome wird durch einen klinischen Parameter oder ein gesundheitsbezogenes Kriterium aus Patientensicht, wie gewonnene Lebensjahre, abgebildet und in sog. realen Einheiten (z. B. Blutdruckwerte, Jahre) gemessen. Ein häufig verwendetes Kriterium sind sog. qualitätskorrigierte Lebensjahre (quality-adjusted life years, QALYs), welche die Parameter ‚Lebensqualität' und ‚(Rest-)Lebensdauer' kombinieren und jeweils als ein Lebensjahr in optimaler Gesundheit definiert sind. [48]

Die für die Analyse relevanten Kosten werden beispielsweise anhand verbrauchter Ressourcen oder angewandter medizinischer Dienstleistungen kalkuliert und die Gesamtsumme pro Maßnahme als durchschnittlich entstandener Betrag für deren Durchführung angegeben. [5] [48]

Die Kosten-Effektivitäts-Analyse kann als Inkrementalanalyse durchgeführt werden, bei der für eine neue bzw. alternative Maßnahme die, möglicherweise zusätzlichen, Kosten pro Einheit des Outcomes berechnet und zu den Kosten der ersten in Relation gesetzt werden.

Ein wichtiges Maß in diesem Zusammenhang ist die inkrementelle Kosten-Effektivitäts-Relation (incremental cost-effectiveness ratio, ICER), welche die Differenzen in Kosten und Outcome zweier Interventionen in Form eines Geldbetrages abbildet.

Anhand der ICER wird der eventuell entstehende finanzielle Mehraufwand des Effekts einer alternativen Intervention bestimmt. Nach Evaluation des Outcomes bzw. der Effektivität einer neuen Methode und Vergleich der Kosten beider untersuchten medizinischen Leistungen kann sie als Endpunkt der Inkrementalanalyse zur Entscheidungsfindung über den Einsatz einer (neuen) Methode beitragen. [87]

1.3.4 Semi-Markov Mehrstadien-Modell

Bei einem Mehrstadien-Modell handelt es sich um ein statistisches Modell, welches zur Prognose geschätzter Überlebenszeiten herangezogen werden kann. Modelle dieser Art werden in medizinischen Studien zur longitudinalen Beobachtung von Patienten eingesetzt und können anhand von Wahrscheinlichkeiten für das Auftreten bestimmter Ereignisse (Events) sowie Übergängen zwischen definierten Zuständen, sog. Transitionen, Krankheitsverläufe simulieren und Überlebenszeiten prognostizieren.
Der Begriff ‚Mehrstadien' bezeichnet dabei das Vorhandensein von mehr als zwei (Krankheits-)zuständen, so dass im Verlauf einer Transition zwischen den Zuständen ‚gesund' und ‚tot' zunächst diverse andere Zustände durchlaufen werden können, welche mögliche Schweregrade einer Krankheit oder Komplikationen abbilden. Ein Beispiel für ein solches Modell ist das sog. illness-death model. [60] Ein semi-Markov Mehrstadien-Modell bezeichnet eine Variante des Mehrstadien-Modells, welches die Zeitpunkte des Eintretens in die Zustände ebenso beachtet wie die Verweildauer pro Zustand und anhand repetitiver Simulationsvorgänge Vorhersagen über die Transition zwischen verschiedenen Vorgängen und damit verbundene Überlebenszeiten erlaubt. [60] [75]

1.4 Fragestellung

Die vorliegende Arbeit behandelt den Einsatz des chemotherapiefreien Therapieregimes mit ATO/ATRA bei neu diagnostizierter akuter Promyelozytenleukämie mit Leukozytenzahlen ≤ 10 × 10^9/L unter gesundheitsökonomischen Aspekten. Ziel ist die Ermittlung der Kosteneffektivität dieser Therapie im Vergleich zum Standardschema AIDA bei Anwendung in der Bundesrepublik Deutschland, um somit die Basis für eine mögliche Aufnahme des Therapieschemas in den Fallpauschalenkatalog des German refined diagnosis-related groups-Systems (G-DRG-Systems) zu schaffen.

Es ergibt sich folgende Fragestellung:
Ist basierend auf den Daten der in Deutschland behandelten Patienten mit neu diagnostizierter APL und Standardrisiko der Einsatz des chemotherapiefreien Regimes mit ATO und ATRA sinnvoll hinsichtlich der Kosteneffektivität?

2. Material und Methoden

2.1 Studiendesign und Studienpopulation APL0406

Bei der zugrundeliegenden Studie, APL0406, handelte es sich um die Zulassungsstudie für ATO/ATRA in der Primärtherapie der APL mit Standardrisiko. Diese war eine prospektive, randomisierte, multizentrische offene Phase-III Nicht-Unterlegenheitsstudie. Ziel war es, die Nichtunterlegenheit von ATO/ATRA im Vergleich zum Standardregime AIDA bei akuter Promyelozytenleukämie mit Standardrisiko (Leukozytenzahl ≤ 10 × 10^9/L) zu zeigen. Die Durchführung der Studie erfolgte in Italien ab 2007 und ab 2008 auch in Deutschland, die Publikation der Ergebnisse erfolgte 2013 sowie 2016. [57] [70]

Grundlage bildeten die beiden Therapiearme ATO/ATRA und das AIDA2000-Schema gemäß GIMEMA/PETHEMA (Programa de Estudio y Tratamiento de las Hemopatías Malignas, spanische Hämatologie-Arbeitsgruppe). Letzteres beinhaltet neben den Hauptbestandteilen ATRA und Idarubicin eine zweijährige Erhaltungstherapie mit 6-Mercaptopurin (6-MP), Methotrexat (MTX) und ATRA.

Das Therapiekonzept sowie die Dosierungen der beiden Therapiearme werden im Folgenden näher erläutert (siehe auch Abbildung 1).

Die Remissionsinduktion des ATO/ATRA-Armes wurde mit 0,15 mg/kgKörpergewicht (KG)/Tag ATO und 45 mg/m^2 Körperoberfläche (KOF)/Tag ATRA bis zum Einsetzen der vollständigen hämatologischen Remission oder für maximal 60 Tage durchgeführt. ATO wurde in intravenöser Form, ATRA in oraler Form verabreicht. Der Induktionstherapie folgten vier Konsolidierungszyklen mit der oben genannten Dosis ATO an fünf Tagen pro Woche für vier Wochen (insgesamt 20 Tage pro Zyklus). Zwischen den einzelnen Zyklen lag jeweils eine 4-wöchige Pause. Die Verabreichung der ATRA-Dosen erfolgte für je 15 Tage mit ebenfalls 45 mg/m^2 KOF/Tag und 15-tägiger Unterbrechung. Insgesamt bestand die Konsolidierung des ATO/ATRA-Armes aus vier ATO- und sieben ATRA-haltigen Zyklen. Nach Abschluss der Konsolidierungstherapie wurde die hämatologische Remission mithilfe einer molekulargenetischen Testung der Patienten auf die *PML/RARA*-Fusion mittels RT-PCR evaluiert. Ein positives Ergebnis führte zum Ausschluss aus der Studie.

Die Induktionstherapie im Rahmen des AIDA-Schemas bestand aus der Gabe von 12 mg/m^2 KOF/Tag intravenösem Idarubicin an den Tagen 2, 4, 6 und 8 sowie

45 mg/m^2 KOF/Tag oralem ATRA bis zur kompletten Remission oder für maximal 60 Tage. Nach erfolgreich induzierter hämatologischer Remission wurden drei Konsolidierungszyklen durchgeführt, eine ausbleibende Remission führte im AIDA-Schema bereits vor Beginn der Konsolidierung zum Ausscheiden aus der Studie. Die Konsolidierung basierte auf 45 mg/m^2 KOF/Tag ATRA für jeweils 15 Tage, unterbrochen von 15-tägigen therapiefreien Intervallen. Weitere Bestandteile waren zusätzlich 12 mg/m^2 KOF/Tag Idarubicin an Tag 1-4 des ersten Zyklus, 10 mg/m^2 KOF/Tag Mitoxantrone an Tag 1-5 des zweiten Zyklus und 12 mg/m^2 KOF/Tag Idarubicin an Tag 1 des dritten Zyklus. Nach Beendigung der Konsolidierungstherapie wurden die Teilnehmer dieses Therapiearmes erneut einer molekulargenetischen Testung zur Bestätigung der hämatologischen Remission mittels RT-PCR unterzogen.

Bei weiterhin nachgewiesener hämatologischer Remission wurde die Therapie in Form einer zweijährigen Erhaltungstherapie aus niedrig dosierter Chemotherapie und ATRA fortgesetzt. Die entsprechende Abfolge lautete 50 mg/m^2 KOF/Tag 6-MP in oraler Form und 15 mg/m^2 KOF/Woche intramuskuläres oder orales MTX im Wechsel mit 45 mg/m^2 KOF/Tag ATRA für 15 Tage alle drei Monate.

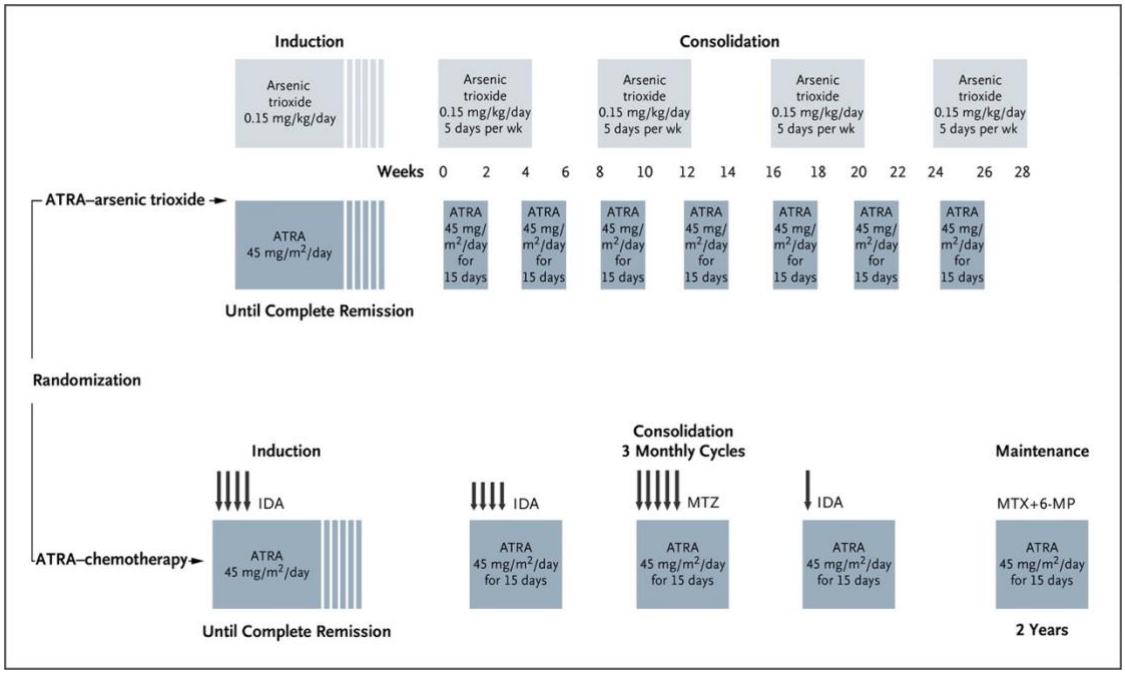


Abbildung 1: Studienprotokoll APL0406-Studie, Reproduced with permission from [57], Copyright Massachusetts Medical Society.

ATRA: All-trans-Retinsäure, IDA: Idarubicin, MTZ: Mitoxantrone, MTX: Methotrexat, 6-MP: 6-Mercaptopurin, wk: week

Insgesamt wurden N = 266 Teilnehmer mittels Randomisierung den beiden Studiengruppen zugeteilt; im ATO/ATRA-Arm wurde die Therapie bei n = 129 Patienten begonnen, im AIDA-Arm bei n = 137 Patienten. N = 66 Patienten wurden in Deutschland behandelt, davon n = 35 im Prüfarm und n = 31 im Standardarm.
Der primäre Endpunkt der Studie war das ereignisfreie Überleben nach zwei Jahren, der key-sekundäre Endpunkt die Lebensqualität.

Die APL0406-Studie wurde gemäß den Richtlinien der Deklaration von Helsinki durchgeführt und durch die federführenden und beteiligten Ethikkommissionen und Behörden genehmigt. (Aktenzeichen Ethikvotum: EK40032008) Sie ist außerdem beim ClinicalTrials.gov registriert (Identifier: NCT00482833).
Alle Teilnehmer willigten schriftlich und mündlich in die Teilnahme an der Studie ein.

2.2 Einschlusskriterien

Einschlusskriterien für die Studienteilnahme waren eine neu diagnostizierte akute Promyelozytenleukämie mit Leukozytenzahlen ≤ 10 × 10^9/L, welche molekulargenetisch mittels RT-PCR (*PML-RARA*-Fusion), Chromosomenbänderanalyse oder FISH (Translokation t(15;17)) nachgewiesen sein musste sowie ein Alter zwischen 18 und 71 Jahren. Weiterhin waren ein WHO Performance Status ≤ 2, ein Kreatininwert von max. 3,0 mg/dl (≤ 265 μmol/L) und ein Bilirubinwert ≤ 3,0 mg/dl (≤ 51 μmol/L) erforderlich. Schriftliches und mündliches informiertes Einverständnis mussten zu Beginn der Studie vorliegen.

2.3 Ausschlusskriterien

Ausschlusskriterien waren u. a. das Vorliegen einer unkontrollierten, lebensbedrohlichen Infektion sowie kardiale Kontraindikationen für eine intensive Chemotherapie wie die Einschränkung der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) auf < 50 %.

2.4 Case report forms und Datenerhebung

Für die Dokumentation des Studienverlaufs sowie die Erhebung der Studienergebnisse wurden standardisierte Prüfbögen, sog. case report forms

(CRFs) erstellt und durch die Ärzte des Studienprüfteams vor, während und nach der Therapie ausgefüllt.
Die Erhebungsbögen waren an die verschiedenen Schritte des Therapieprotokolls angepasst, beinhalteten jedoch alle in eingeschränkt anonymisierter Form wichtige Stammdaten des jeweiligen Patienten wie Initialen, Geschlecht, Alter und Diagnosezeitpunkt. Darüber hinaus mussten in jedem CRF die für den Zeitpunkt der Therapie relevanten Informationen, Befunde und Ergebnisse apparativer, laborchemischer und molekulargenetischer Untersuchungen dokumentiert werden. Für die Kosten-Effektivitäts-Analyse dieser Arbeit wurden die dokumentierten Informationen der in Deutschland behandelten Patienten in eine digitale Version der CRFs übertragen und die relevanten Daten und klinischen Befunde zur Durchführung der Kostenkalkulation entnommen.

2.5 Statistische Methoden

Nach Digitalisierung der ausgefüllten Erhebungsbögen erfolgte die Extraktion der Daten in tabellarischer Form als Basis für die statistische Analyse.

Stetige Merkmale wie das Alter bei Diagnose, Gewicht und Größe wurden sowohl in der Datenbank als auch in den einzelnen Tabellen in ganzen Zahlen mit zwei Nachkommastellen angegeben, während kategoriale Variablen wie die Hospitalisierung oder das Auftreten einer Nebenwirkung (Differenzierungssyndrom, Blutung, Fieber etc.) anhand vorher festgelegter Zahlenwerte (1 = ja, 2 = nein) dokumentiert wurden.

Mit Hilfe von Kurzbefehlen und Formeln wurden für stetige Merkmale der Mittelwert, der Median sowie der Wertebereich (Spannweite) berechnet. Die Angabe kategorialer Variablen erfolgte entsprechend ihrer Verteilung in absoluter und relativer Häufigkeit. Des Weiteren wurden Daten, welche in den CRFs nicht dokumentiert worden waren als Fehlwerte in den Tabellen angegeben und bei der späteren Auswertung berücksichtigt.

Zum Vergleich stetiger Variablen zwischen den beiden Stichproben (z. B. Alter oder Erlöse) erfolgte die Durchführung des Wilcoxon-Rangsummentests.

Aufgrund einer geringen Teilnehmerzahl in den beiden Therapiearmen wurde der exakte Test nach Fisher zum Vergleich kategorialer Variablen (z. B. Geschlecht) zwischen den beiden Stichproben verwendet.

Für die Beurteilung signifikanter Unterschiede bezüglich der gemessenen Variablen zwischen den beiden Gruppen wurde der aus den genannten Tests resultierende p-Wert herangezogen. Das Signifikanzniveau wurde bei $p < 0,05$ angesetzt.

Weitere, für die Durchführung der Kosten-Effektivitäts-Analyse notwendige Schritte erfolgten durch Einsatz der Statistiksoftware ‚R' (Version 3.3.2, 2016, ©The R Foundation for Statistical Computing, Wien, Österreich) für Windows 7. Wesentliche Operationen beinhalteten die Bestimmung von Dauer und kumulierten Kosten der Induktionstherapie sowie Kostenkalkulationen für Konsolidierungs- und Erhaltungstherapie (nur im Standardarm) und die Therapie bei Rezidiv. Zusätzlich wurde ein semi-Markov Mehrstadien-Modell in Form eines illness-death models für die Analyse stochastischer Prozesse konzipiert. Endpunkte des Modells umfassten die Wahrscheinlichkeiten für das Eintreten von Patienten in definierte Krankheitszustände sowie korrespondierende geschätzte Überlebenszeiten. Die Statistiksoftware ‚R' wurde zudem zur Bestimmung der weiteren Parameter QALYs und ICER verwendet.

Eine detaillierte Darstellung einzelner Vorgänge folgt im Abschnitt 2.8.

2.6 Kostenanalyse

Die Analyse der entstandenen Kosten pro Therapiearm und –zyklus (Induktions-, Konsolidierungs- und Erhaltungstherapie) sowie der Therapie bei Rezidiv erfolgte anhand der im Rahmen der klinischen Studie erhobenen und aufgearbeiteten Daten, welche die Grundlage verschiedener Rechenoperationen bildeten. Aufgrund der unterschiedlichen Abrechnungsmodalitäten für stationäre und ambulante Behandlungen, die Gabe von Blutprodukten und neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden (NUB) wie die Therapie der APL mit Arsentrioxid setzten sich die Gesamtkosten pro Zyklus jeweils aus mehreren Einzelsummen zusammen. Das genaue Vorgehen bei der Berechnung der einzelnen Komponenten wird im Folgenden erläutert.

Für die Kostenanalyse wurden nur Daten der in Deutschland behandelten Patienten der APL0406-Studie (n = 66) verwendet.
Der Begriff ‚Kosten' bezeichnet alle im Rahmen der Therapie verursachten Kosten für das Gesundheitssystem. Dabei handelt es sich um direkte medizinische Kosten, die zum Zwecke einer gesundheitsökonomischen Evaluation bestimmt wurden. Die Begriffe ‚Erlös' und ‚Vergütung' bezeichnen die Erstattung entstandener Kosten durch die Krankenkassen und dienen der Verständlichkeit ökonomischer Zusammenhänge. Die Höhe der kalkulierten Beträge wird von der verwendeten Begrifflichkeit nicht beeinflusst.

2.6.1 DRG-Gruppierung

Stationäre Behandlungen inklusive bestimmter durchgeführter Prozeduren und verabreichter Arzneimittel (ausgenommen NUBs) werden in Deutschland seit 2004 durch diagnosebezogene Fallpauschalen, sog. diagnosis-related groups (DRGs), abgerechnet. [98] Diese aus Buchstaben und Zahlen bestehenden Codes dienen der Klassifikation von Krankenhausfällen (Patienten) gemäß den vorliegenden medizinischen Daten und entsprechen in Abhängigkeit verschiedener Faktoren wie Basisfallwert und Bewertungsrelation einer pauschalierten Geldsumme. Diese wird in Form einer Rechnung an die Krankenkassen weitergeleitet und stellt, unter Umständen nach Prüfung der korrekten Dokumentation durch den Medizinischen Dienst der Krankenversicherung (MDK), die Vergütung der durch das Krankenhaus erbrachten Leistungen durch die Krankenkassen dar.

Anhand von Diagnosen und vorgenommenen Prozeduren wurde für jeden Studienteilnehmer pro stationärem Aufenthalt eine sog. Groupierung (Gruppierung), die Einstufung in die zutreffende DRG, durchgeführt. Dies erfolgte entsprechend dem in Deutschland gebräuchlichen G-DRG-System 2016 mittels eines sog. Groupers.
Das G-DRG-System wird vom Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK GmbH) erstellt und stetig weiterentwickelt. Neben dem Fallpauschalenkatalog mit den darin enthaltenen Leistungen sind auch die Bestimmungen zur Kodierung und Abrechnung von Kosten stationärer Krankenhausaufenthalte zentrale Themen des InEK. [40]

Als Groupersoftware zur Ermittlung der DRGs wurde der frei zugängliche Web-Grouper der DRG Research Group der Universitätsklinik Münster eingesetzt. [10]

Die in die Kostenanalyse einbezogenen Krankheitsbilder und Komplikationen wurden aus der Datenbank ausgewählt und für die Verwendung im Grouper gemäß International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems – German Modification ((ICD10-GM2016), 10. Revision, Version 2016, mit Aktualisierung vom 21.12.2015)) als ICD-10-Code verschlüsselt.
Ebenso wurden die untenstehenden Prozeduren als Code gemäß Operationen- und Prozedurenschlüssel (OPS) von 2016 angegeben.
Alle Diagnosen und Prozeduren sind als Code auf der Internetseite des Deutschen Institutes für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) einsehbar. [21] [22]

Folgende Diagnosen bzw. ICD-10-Codes wurden in die Berechnung einbezogen:

- Akute Promyelozytenleukämie C92.41
- Thrombozytopenie* D69.58
- Anämie bei Neubildungen D63.0
- Neutropenie, nicht näher bezeichnet D70.7
- Erworbener Mangel an Gerinnungsfaktoren D68.4
- Akutes Nierenversagen, nicht näher bezeichnet N17.99
- Sonstige und nicht näher bezeichnete Infektionskrankheiten B99
- Akute arzneimittelinduzierte interstitielle Lungenkrankheiten J70.2
- Akute Infektion der unteren Atemwege, nicht näher bezeichnet J22

*Sonstige sekundäre Thrombozytopenie, nicht als transfusionsrefraktär bezeichnet

Folgende Prozeduren bzw. OPS-Codes wurden in die Berechnung einbezogen:

- Komplexe Diagnostik bei Leukämien 1-941.0
- Transfusion von Erythrozytenkonzentraten 8-800.c
- Transfusion von Thrombozytenkonzentraten 8-800.g
- Gabe von Blutgerinnungsfaktoren 8-810.j
- Gabe von G-CSF (granulocyte-colony stimulating factor), parenteral 6-002

- Nicht komplexe Chemotherapie (1 Medikament, > 9 Tage) 8-542.91
- Nicht komplexe Chemotherapie (1 Medikament, 7 Tage) 8-542.71
- Applikation von Arsentrioxid, parenteral 6-005.5

Für die Erstellung der abrechnungsrelevanten DRG pro Studienteilnehmer und stationärem Aufenthalt mussten zunächst patientenspezifische Daten wie Geschlecht, Alter, Gewicht, Art der Behandlung (freiwillig/unfreiwillig) und Krankenhausverweildauer (in Tagen) in die Maske des o. g. Groupers eingepflegt werden. Anschließend wurden die ICD-10-Codes der Hauptdiagnose ‚Akute Promyelozytenleukämie' sowie der relevanten Nebendiagnosen und Komplikationen entsprechend ihres Auftretens pro Patient in die dafür vorgesehenen Felder des Groupers eingegeben.

Das Symptom ‚Fieber' wurde dabei in der ICD-10-Diagnose B99 ‚Sonstige und nicht näher bezeichnete Infektionskrankheiten' berücksichtigt, da diese banale Infekte und fieberhafte Infektionen einschließt. Die Symptome ‚Blutung' und ‚Koagulopathie' wurden mithilfe der Diagnose D68.4 ‚Erworbener Mangel an Gerinnungsfaktoren' erfasst. Für die Kodierung des Differenzierungssyndroms mit pulmonaler Komplikation und der Pneumonie wurden die ICD-10-Diagnosen J70.2 bzw. J22 verwendet.
Als wichtigste durchgeführte Prozeduren wurden die notwendige initiale Leukämie-Diagnostik (nur in der Induktionstherapie) und die Verabreichung der Chemotherapie (in Induktions- und Konsolidierungstherapie) für die Eingabe in den Grouper ausgewählt. Die beiden angewendeten Therapieregimes werden gemäß OPS in die Kategorie ‚Nicht komplexe Chemotherapie' eingeordnet und bedeuten aufgrund der unterschiedlichen Dauer laut Studienprotokoll die Einstufung in verschiedene DRGs. Bei der Bestimmung der Dauer einer Chemotherapie und der entsprechenden Verschlüsselung gemäß OPS wurde pro Therapieregime nur die Anzahl der Behandlungstage mit intravenöser Gabe von Medikamenten als ausschlaggebendes Kriterium berücksichtigt.
Die Prozeduren 8-800.c und 8-800.g, Transfusion von Erythrozyten- bzw. Thrombozytenkonzentraten, konnten nicht in die DRG-Gruppierung einbezogen werden, da sie nicht im Katalog des G-DRG Systems gelistet sind und die Vergütung mittels sog. Zusatzentgelte (ZE) gesondert erfolgt (s. u.).

Nach Eingabe aller zuvor genannten Parameter in den Grouper erhielt man die DRG sowie das patient clinical complexity level (PCCL), ein Maß für den Gesamtschweregrad des Patientenzustands auf einer Skala von Null bis Sechs.

Ein weiteres Ergebnis der Gruppierung neben der eigentlichen DRG ist die untere, mittlere und obere Grenzverweildauer (GVD) in Tagen. Bei der Bewertungsrelation, im Grouper als effektives Kostengewicht oder effektives Relativgewicht bezeichnet, handelt es sich um einen Multiplikationsfaktor für den Basisfallwert, der die ökonomische Wertigkeit der DRG angibt.
Bei einem Krankenhausaufenthalt innerhalb der unteren und oberen GVD entspricht das effektive Kostengewicht dem sog. Basiskostengewicht, da die Grenzen der durchschnittlichen Liegezeit für diese Fallgruppe eingehalten werden. Das Basiskostengewicht indiziert die Gewichtung des Erlöses der DRG bei Vergütung der Fallgruppe ohne Zu- oder Abschläge für Über- oder Unterschreitung der GVD und bedeutet den vollen Erlös der DRG durch die Krankenkassen.
Im Fall einer Überschreitung der oberen GVD reflektiert das effektive Kostengewicht einen Zuschlag pro zusätzlichen Krankenhaustag und fällt entsprechend höher aus als das Basiskostengewicht. Die Überschreitung der oberen GVD gilt als ökonomisch ungünstig und wird aufgrund der höheren anfallenden Kosten besonders genau durch den MDK kontrolliert.
Die Bewertungsrelation wird vom Grouper für jede Konstellation aus Patientendaten, Diagnosen und Prozeduren vorgegeben.
Der (Bundes)basisfallwert (2016: 3311,98 € [10]), die einheitliche Grundlage der Vergütung aller DRGs, wird jedes Jahr von den Vertragsparteien auf Bundesebene für das Folgejahr vereinbart. Das effektive Entgelt, welches auch den wichtigsten Bestandteil der Kostenberechnung dieser Analyse bildete, ergibt sich somit aus dem effektiven Kostengewicht und dem Basisfallwert. Es zeigt den endgültigen Erlös jedes Falls in Euro an. [10]

Für die Kostenanalyse in dieser Arbeit wurde für jeden Studienteilnehmer mit geplanter oder ungeplanter stationärer Behandlung die individuelle Konstellation aus Patientendaten, Diagnosen und Prozeduren in den Grouper eingegeben und jeweils die DRG, das effektive Kostengewicht sowie das effektive Entgelt bestimmt.

Aufgrund von Unterschieden in Nebenwirkungsspektrum und durchgeführten Prozeduren ergab sich für die Induktions- und Konsolidierungstherapie eine entsprechende Verteilung der für die Kostenkalkulation verwendeten DRGs.

Die Erhaltungstherapie des AIDA-Schemas erforderte keine stationäre Behandlung und in Folge dessen keine Gruppierung gemäß dem G-DRG System. Die Therapiekosten bei Auftreten eines Rezidivs wurden gesondert berechnet, ebenfalls ohne direkte Gruppierung der betroffenen Patienten (s. Abschnitt 2.6.3).

Für die Berechnung der Kosten der Induktionstherapie wurden die DRGs R60C, R60E und R60F gruppiert. Patienten, die in der Konsolidierungstherapie eine stationäre Behandlung benötigten, wurden bei der Gruppierung hauptsächlich in die DRG R60F eingeordnet. Weitere DRGs in der Konsolidierungstherapie waren T63B, T63C, R65B und Q60C. Eine detaillierte Aufstellung aller verwendeten DRGs folgt im Kapitel ‚Ergebnisse'.
Die Resultate der DRG-Gruppierung bildeten zusammen mit Zusatzentgelten für nicht im Fallpauschalenkatalog enthaltene Leistungen und NUBs die Grundlage der Kostenkalkulation bei Behandlung im stationären Setting.

2.6.2 Zusatzentgelte, Medikamentenkosten und Kosten ambulanter Therapie

Die Vergütung von Blutprodukten und Arzneistoffen wie Fibrinogen und granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) wird in den Fallpauschalen des G-DRG-Systems nicht berücksichtigt und stellt einen separaten Kostenfaktor in Form von Zusatzentgelten dar. Die Abrechnungsmodalitäten entsprechen denen für DRGs.

Folgende Zusatzentgelte für Blutprodukte und Arzneistoffe wurden in die Berechnung einbezogen:

- Thrombozytenkonzentrate ZE 146
- Erythrozytenkonzentrate ZE 107
- Fibrinogenkonzentrate ZE 2016-98
- G-CSF ZE 40

Der exakte Betrag pro Präparat und dessen Verabreichung wurde dem Katalog für Zusatzentgelte, integriert in den Fallpauschalenkatalog des G-DRG-Systems 2016, entnommen. Die Höhe des ZEs pro Blutprodukt bzw. Arzneistoff ist dabei teilweise von der Anzahl der jeweils benötigen Präparate abhängig. [40]

Für Thrombozytenkonzentrate fallen bei Erwachsenen erst ab einer Menge von vier oder mehr Konzentraten die entsprechenden Entgelte an, Erythrozytenkonzentrate werden bei Erwachsenen erst ab einer verabreichten Menge von 16 oder mehr Präparaten durch die Krankenkassen vergütet.
In der Kostenanalyse dieser Arbeit waren o. g. ZEs nur für die Berechnung der kumulierten Kosten der Induktionstherapie von Bedeutung, da die Anzahl verbrauchter Einheiten in den übrigen Therapiezyklen beider Studiengruppen ohne Einfluss auf die Höhe der entstandenen Kosten war.
Der Fallpauschalenkatalog mit dem Katalog für Zusatzentgelte ist über die Internetseite der InEK GmbH frei zugänglich. Ebenso können dort alle relevanten Informationen zu den NUBs eingeholt werden. [40]
Neben den DRG-Erlösen und o. g. ZEs flossen auch Entgelte für NUBs wie ATO, Kosten für die Medikamente ATRA, Idarubicin und Mitoxantrone (jeweils bei ambulanter Gabe) sowie die Pauschalen für eine ambulante Behandlung im Rahmen der Konsolidierungs- und Erhaltungstherapie in die Berechnung der Gesamtkosten ein. Darüber hinaus wurden die Kosten für Medikamente der Erhaltungstherapie und die Durchführung einer Rezidivtherapie inklusive allogener Blutstammzelltransplantation gesondert berechnet.

Alle in den folgenden Abschnitten genannten Preise für ambulant verabreichte Medikamente wurden dem Online-Portal zu Arzneimittelinformationen in Deutschland, Version 2016 der Rote Liste® Service GmbH entnommen. [76]

Kosten Arsentrioxid:

Die Gabe von Arsentrioxid bei akuter Promyelozytenleukämie im stationären Bereich fällt unter die sog. neuen Untersuchungs- und Behandlungsmethoden gemäß § 6 Absatz 2 des Krankenhausentgeltgesetzes (KHEntgG).
Die Vergütung der NUBs in Form eines Zusatzentgeltes ist durch das Krankenhaus individuell mit dem InEK (stellvertretend für Vertragsparteien auf

Bundesebene) verhandelbar. Hierfür ist eine entsprechende Antragstellung nötig. In den bislang zugelassenen Indikationen für ATO wird dessen Anwendung als NUB berechnet und vergütet. [40] Der Vorgang der parenteralen Applikation selbst von Arsentrioxid wird mit dem OPS-Code 6-005.5 verschlüsselt, jedoch ohne Berücksichtigung unterschiedlicher Dosierungen.
Für die Kostenkalkulation in dieser Analyse wurde für die Gabe von ATO das zugehörige Entgelt zu NUB 2016-33 zugrunde gelegt, welches einem Betrag von 46,17 €/mg entspricht. Die ambulante Applikation unterscheidet sich im Preis nicht von der stationären Gabe.

Kosten ATRA:

Die Kosten für die Gabe von ATRA im Rahmen eines stationären Aufenthaltes sind im effektiven Entgelt der jeweils zugrundeliegenden DRG enthalten.
Für die Verabreichung im ambulanten Setting, wie in Teilen der Konsolidierungstherapie beider Studiengruppen sowie der Erhaltungstherapie, wurde ATRA rezeptiert und verursachte pro Packung (100 Kapseln à 10 mg) Kosten in Höhe von 491,42 €.

Kosten Idarubicin und Mitoxantrone:

Patienten des AIDA-Arms erhielten in der Konsolidierungstherapie Idarubicin und Mitoxantrone auf ambulanter Basis. Ebenso wie bei ATRA sind die Kosten für die Medikation nur bei stationärer Behandlung bereits im Erlös der veranschlagten DRG enthalten und müssen bei ambulanter Behandlung gesondert kalkuliert werden.
Der Preis für Idarubicin beläuft sich auf 181,20 € für eine Durchstechflasche mit 5 mg Pulver, 346,27 € für eine Durchstechflasche mit 10 mg Pulver und 678,03 € für eine Durchstechflasche mit 20 mg Pulver.
Die Kosten für Mitoxantrone bei tagesklinisch behandelten Patienten betragen 275,37 € pro Injektionsflasche à 20 mg.

Kosten Medikation Erhaltungstherapie:

Die Erhaltungstherapie des AIDA-Schemas bestand aus den drei Komponenten ATRA, MTX und 6-MP. ATRA wurde wie im Abschnitt ‚Kosten ATRA' beschrieben rezeptiert und abgerechnet, die Preise für MTX und 6-MP wurden ebenfalls der

Roten Liste entnommen. Dabei liegen die Kosten für MTX bei 41,29 € für eine Packung mit 30 Tabletten à 10 mg und für 6-MP bei 85,49 € pro Packung mit 100 Tabletten à 10 mg.

Kosten tagesklinische Behandlung:

Die Behandlung in Ambulanzen wird ebenso wie dabei verabreichte Arzneimittel nicht durch die Abrechnungskriterien des G-DRG-Systems erfasst, so dass die verursachten Kosten separat kalkuliert werden müssen.

Die ambulante Behandlung der Studienteilnehmer erfolgte sowohl in Hochschulambulanzen wie der AML-Ambulanz der Universität Ulm als auch in Ambulanzen peripherer Krankenhäuser.

Die Modalitäten der Vergütung ambulanter Krankenhausleistungen sind für Hochschulambulanzen in § 120 SGB (Sozialgesetzbuch) V und für Ambulanzen außerhalb von Universitätskliniken als sog. ambulante spezialfachärztliche Versorgung in § 116 SGB V geregelt.

Für jeden Patienten wurde pro Quartal, in welchem eine ambulante Behandlung erfolgte, eine einmalige Quartalspauschale in Höhe von 500 € in die Gesamtkosten des betreffenden Therapiezyklus eingerechnet.

Zusätzlich wurde für die tagesklinische Behandlung im ATO/ATRA-Arm pro Patient und Tag ein Betrag in Höhe von 13,80 € für Verbrauchsmaterialien veranschlagt und bei der Kalkulation der Kosten pro Zyklus entsprechend berücksichtigt.

Kosten bei allogener Blutstammzelltransplantation:

Zwei Studienteilnehmer des AIDA-Arms erlitten ein Rezidiv, welches eine entsprechende Behandlung einschließlich allogener Blutstammzelltransplantation HLA-identer Fremdspender erforderte. Die in solchen Fällen potentiell entstehenden Kosten in Höhe von 80.000 € für die Transplantation und 60.000 € für nachfolgende stationäre Aufenthalte aufgrund von Komplikationen basieren auf Daten der InEK GmbH und wurden bei der Berechnung der Therapiekosten im Rezidiv einkalkuliert.

2.6.3 Berechnung der Gesamtkosten pro Therapiearm und –zyklus

Die Gesamtkosten der Induktions-, Konsolidierungs- und Erhaltungstherapie wurden, zunächst für jeden einzelnen Patienten, anhand der abrechnungsrelevanten Komponenten bestimmt und im Anschluss als Median bzw. Durchschnitt bezogen auf alle Patienten des betreffenden Therapiearms aufgelistet.

Die Kosten der Induktionstherapie setzten sich pro Patient aus dem DRG-Erlös und den Zusatzentgelten für Thrombozyten- und Erythrozytenkonzentrate sowie Fibrinogen und G-CSF zusammen.

Des Weiteren wurden für Patienten im Prüfarm die entsprechenden Zusatzentgelte für ATO anhand der laut CRF verabreichten Dosierungen kalkuliert. Aufgrund des Modellcharakters der vorliegenden Analyse war die Gabe von ATO unter Studienbedingungen kostenlos und die folgenden Beträge wurden ohne eine entsprechende Vergütung durch die Krankenkassen in die Rechnungen mit einbezogen. Die gewonnenen Ergebnisse repräsentieren somit die Kosten einer ATO-haltigen Therapie im Fall einer offiziellen Zulassung, basierend auf einer Kostenkalkulation aus dem Jahr 2016.

Nach Abschluss dieser Berechnungen wurde der Median aller Erlöse jedes Therapiearms ermittelt und in die Gesamtkosten einbezogen.

Im Fall der Konsolidierungstherapie basierte die Berechnung sowohl auf Erlösen durch stationäre Therapieabschnitte, welche in Form von DRG-Erlösen vergütet wurden, als auch auf den Kosten ambulanter Behandlungen.

Für Patienten im ATO/ATRA-Arm bedeutete dies, dass die entsprechenden Kosten durch DRG-Erlöse und Zusatzentgelte für ATO sowie durch die Quartalspauschale pro Quartal mit ambulanter Behandlung, die Ambulanzpauschale pro Tag in ambulanter Behandlung und die entsprechenden Kosten für rezeptiertes und ambulant verabreichtes ATRA gebildet wurden. Letztere wurden anhand einer gerundeten mittleren Körperoberfläche von 2 m^2, der veranschlagten Dosierung gemäß Studienprotokoll und dem Preis laut Roter Liste bemessen.

Bei einer Behandlung im Standardarm entstanden die Kosten für stationär und ambulant durchgeführte Therapieabschnitte auf gleiche Weise wie im Prüfarm, Zusatzentgelte für ATO und Kosten für Verbrauchsmaterialien ausgenommen.

Zusätzlich fielen Kosten für die ambulante Gabe von ATRA, Idarubicin und Mitoxantrone an, welche ebenfalls für eine gerundete mittlere KOF von 2 m^2, die veranschlagte Dosierung laut Studienprotokoll und den Preis gemäß Roter Liste berechnet wurden.
Für die weitere Verwendung der im Rahmen der Konsolidierungstherapie entstandenen Beträge wurden pro Therapiearm zunächst die Mediane innerhalb der Gruppen gleichen Therapieablaufs bestimmt und im Anschluss ein Durchschnittsbetrag pro Konsolidierungszyklus gebildet. Die Summe der durchschnittlichen Beträge pro Therapiearm wurde bei der Berechnung der Gesamtkosten hinzugezogen.

Die Erhaltungstherapie wurde nur bei Behandlung gemäß AIDA-Schema und ausschließlich in ambulantem Setting durchgeführt.
Die Kosten beinhalteten pro Patient und Dreimonats-Zyklus die entsprechenden Quartalspauschalen sowie Therapiekosten durch ambulante Anwendung von ATRA, MTX und 6-MP. Grundlage der Berechnung bildete ebenfalls eine gerundete mittlere KOF von 2 m^2, die veranschlagte Dosierung gemäß Studienprotokoll und der jeweilige Preis laut Roter Liste. In Abhängigkeit der Anzahl durchgeführter Zyklen wurden die anfallenden Kosten bestimmt. Der Median der berechneten Kosten aller Patienten mit Erhaltungstherapie wurde anschließend zur Kalkulation der Gesamtkosten verwendet.

Bei Eintreten eines Rezidivs fielen bei leitliniengerechter Therapie die Kosten einer Re-Induktionstherapie sowie eines ausschließlich ambulant durchgeführten Konsolidierungszyklus gemäß ATO/ATRA-Schema an. Weiterhin verursachte die allogene Blutstammzelltransplantation eines HLA-identen Fremdspenders einmalige Therapie- sowie potentielle Folgekosten aufgrund komplikationsbedingter Behandlungen im Verlauf. Die entsprechenden Beträge wurden addiert und zur Integration in die Summe der Gesamtkosten mit der Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines Rezidivs pro Therapiearm multipliziert.

Die Gesamtkosten pro Therapiearm setzten sich aus dem Median aller Kosten der Induktionstherapie, den addierten durchschnittlichen Kosten aller Konsolidierungszyklen, dem Median der durch die Erhaltungstherapie bedingten Kosten sowie den Kosten eines möglichen Rezidivs zusammen.
Abschließend wurde die Differenz der Gesamtkosten beider Therapiearme dem Outcome in Form von QALYs bzw. der Differenz gegenübergestellt.

2.7 Rekonstruktion der Überlebensdaten

Für die Durchführung der Kosten-Effektivitäts-Analyse wurden Daten zu Überleben und Auftreten von Rezidiven der Patienten beider Studienarme benötigt, welche als Outcome im Verhältnis zu den berechneten Therapiekosten beurteilt wurden.

Im Rahmen der Publikation der Gesamtstudie wurden bereits Kaplan-Meier-Kurven zu wahrscheinlichem Gesamtüberleben und Rezidivwahrscheinlichkeit veröffentlicht. [70] Anhand dieser wurden Daten zum Überleben sowie zu aufgetretenen Events in Form von fehlendem Erreichen der kompletten Remission (complete remission, CR), Rezidiv nach CR oder Todesfall rekonstruiert und bei der weiteren Analyse verwendet.

Die entsprechenden Daten bezogen sich auf das gesamte Patientenkollektiv von N = 266 Patienten mit neu diagnostizierter APL, welche innerhalb der APL0406-Studie behandelt wurden.

2.8 Semi-Markov Mehrstadien-Modell (illness-death model)

Bei dem in dieser Arbeit verwendeten semi-Markov Mehrstadien-Modell handelt es sich um ein illness-death model, welches zur Prognose geschätzter Überlebenszeiten von Patienten beider untersuchter Therapiearme herangezogen wurde.
Als Vorlage diente der Artikel ‚Cost-Effectiveness Analysis in R Using a Multi-State Modeling Survival Analysis Framework: A Tutorial' von Williams et al. im Journal ‚Medical Decision Making 2016'. [102]

Das Mehrstadien-Modell verband die zugrundeliegende Erkrankung APL bzw. die entsprechende Behandlung mit der Rate sog. Events wie Krankheitsprogress und/oder Tod. Mithilfe des Statistikprogrammes ‚R' konnten repetitive Simulationsprozesse zur Kalkulation der wahrscheinlichen Aufenthaltsdauer von Patienten in den vorher festgelegten Zuständen sowie der Wahrscheinlichkeiten für Transitionen zwischen Zuständen und korrespondierenden Überlebenszeiten durchgeführt werden.
Das illness-death model basierte auf einer Übergangsmatrix, in der die zu beobachtenden Zustände aufgetragen wurden.
Die Zustände in der Übergangsmatrix lauteten wie folgt: ‚unter Therapie', ‚Tod nach Progress' und ‚Tod ohne Progress'. In einer vereinfachten Version der Matrix wurden schließlich, aufgrund fehlenden Auftretens von Fällen mit Krankheitsprogress bzw. fehlender Patientendaten, nur noch die beiden Zustände ‚unter Therapie' und ‚Tod' unterschieden.
Genannte Zustände wurden in transient oder absorbierend unterteilt, je nachdem ob aus einem Zustand eine erneute Transition hervorgehen konnte oder ein Patient bei Eintritt in solchen dort verblieb. Im verwendeten Modell gab es zwei absorbierende Zustände, Krankheitsprogress und Tod.
Nach erfolgter Rekonstruktion der Überlebensdaten der Patienten anhand von Kaplan-Meier-Kurven der APL0406-Studie wurden die Informationen zum Auftreten der Events für jeden Therapiearm in die entsprechenden Zellen der Übergangsmatrix eingepflegt.

Die beschriebenen Zielwerte pro Therapiearm wurden mithilfe der Übergangsmatrix und entsprechenden Funktionen innerhalb der Statistiksoftware ‚R' ermittelt. Wichtige Variablen bei diesem Prozess umfassten die Anzahl M der Simulationsvorgänge, deren Länge sowie den Gesamtzeitraum der Beobachtung.
Das Zeitintervall betrug 0,48 Monate für jeden Simulationsdurchgang mit einem Beobachtungshorizont von insgesamt vier Jahren. Die Zahl M, in dieser Analyse bei 5000 angesetzt, indizierte die Anzahl der Simulationsdurchgänge, um die Wahrscheinlichkeiten des Eintritts in einen Zustand sowie die entsprechende Verweildauer zu kalkulieren.

Folgende Übergangsmatrix wurde für das illness-death model erstellt und abhängig von Patientenkollektiv und eingetretenen Events entsprechend angepasst:

Tabelle 1: Übergangsmatrix 1, illness-death model für die Kosten-Effektivitäts-Analyse mit den Zuständen ‚unter Therapie', ‚Tod nach Progress' und ‚Tod ohne Progress', x = mögliche Transitionen

	unter Therapie	**Tod nach Progress**	**Tod ohne Progress**
unter Therapie	-	x	x
Tod nach Progress	-	-	-
Tod ohne Progress	-	-	-

Die mittlere Überlebenszeit (angegeben als geschätzte Überlebenszeit in Monaten) wurde für transiente Zustände anhand der Trapez-Regel ermittelt und vor Verwendung in weiteren Analyseschritten einer sog. Diskontierung unterzogen. Diese Rechenoperation war nötig, da es sich bei den geschätzten Überlebenszeiten und den resultierenden Kosten um in der Zukunft liegende Ereignisse handelt, deren Wert niedriger eingestuft wird als der Wert gegenwärtig betrachteter Ereignisse. Dieser Sachverhalt wurde mit Hilfe einer definierten Formel, welche einen Diskontierungsfaktor d = 0,035 (3,5 %) beinhaltet, ausgeglichen.

In weiteren Schritten wurden die diskontierten geschätzten Überlebenszeiten zur Kalkulation der QALYs eingesetzt, welche einen wichtigen Parameter der Kosten-Effektivitäts-Analyse darstellten.

2.9 Qualitätskorrigierte Lebensjahre

QALYs, qualitätskorrigierte Lebensjahre, vereinen die in einem bestimmten Gesundheits- oder Krankheitszustand verbrachte oder mithilfe einer Therapie gewonnene Lebenszeit in Jahren mit der vom Patienten wahrgenommenen Lebensqualität, welche oftmals aufgrund lebensnotwendiger Therapiemaßnahmen eingeschränkt ist.

QALYs werden mit folgender Formel berechnet: $Q = T \times q$

Die Formel für die Berechnung beinhaltet die Lebenszeit T und den Lebensqualitätsindex q. Dieser wird ohne Einheit auf einer Intervallskala zwischen 0 und 1 angegeben. Dabei entspricht die Zahl 0 der niedrigsten Lebensqualität des Patienten, während die Zahl 1 den bestmöglichen Gesundheitszustand beschreibt. Aufgrund therapieassoziierter Nebenwirkungen und Einschränkungen liegt der Lebensqualitätsindex q oftmals unterhalb des maximal erreichbaren Wertes und kann zu einer Diskrepanz zwischen tatsächlichen und qualitätskorrigierten Lebensjahren führen.

Das Ergebnis Q (QALY) von o. g. Formel reflektiert bei einem Lebensqualitätsindex von q = 1 die Lebenszeit T in optimalem Gesundheitszustand bzw. Lebensqualität. Ein Lebensjahr, in dem die Lebensqualität aufgrund von Krankheit oder therapieassoziierten Nebenwirkungen eingeschränkt ist, hat einen entsprechend geringeren Wert. [87] [48]

In der vorliegenden Arbeit reflektieren QALYs die therapiebedingt gewonnene Lebenszeit pro Therapiearm in korrigiertem Maße, angepasst an krankheits- bzw. therapieassoziierte Einschränkungen.

Bei der Berechnung wurde die Variable T durch die diskontierte geschätzte Überlebenszeit in Monaten gebildet, während für die Variable q ein zustandsabhängiger Faktor eingesetzt wurde.

Der Faktor q wurde je nach Zustand wie folgt definiert: In Remission: 1, ohne Krankheitsprogression: 0,8, unter Therapie: 0,8, Zustand bei Rezidiv: 0,6.

Aufgrund der Fragestellung der Arbeit wurden die QALYs mit dem Faktor q = 0,8 bei Zustand ‚unter Therapie' berechnet, da auf diese Weise die qualitätskorrigierten Lebensjahre eines Patienten unter Therapie im Prüf- oder Standardarm den jeweils entstandenen Kosten gegenübergestellt werden konnten.

2.10 Kosten-Effektivitäts-Analyse

Die Kosteneffektivität der ATO-haltigen Therapie bei akuter Promyelozytenleukämie mit Standardrisiko wurde mittels einer Kosten-Effektivitäts-Analyse evaluiert.

Die inkrementelle Kosten-Effektivitäts-Relation dient als Endpunkt der Analyse der konkreten Bewertung der neuen Therapiemethode, da sie anhand von Gesamtkosten pro Therapiearm und QALYs den finanziellen Mehraufwand in Relation zu gewonnenem Outcome, gemessen an der Vergleichsmethode ATRA/Idarubicin, ausdrückt.

Die Berechnung erfolgte anhand folgender Formel:

$$ICER = \frac{(C1 - C0)}{(E1 - E0)}$$

C = cost (Kosten)

E = effect (Effekt)

C1 = Gesamtkosten AIDA-Arm

C0 = Gesamtkosten ATO/ATRA-Arm

E1 = QALYs AIDA-Arm (in Monaten)

E0 = QALYs ATO/ATRA-Arm (in Monaten)

3. Ergebnisse

3.1 Ergebnisse der DRG-Gruppierung

Für jeden im Rahmen der Studie behandelten Patienten wurde pro stationären Aufenthalt die zugrundeliegende Fallpauschale mithilfe des Groupers bestimmt. Dabei waren die Diagnose C92.41 (Akute Promyelozytenleukämie) und, bei Gruppierung stationärer Aufenthalte der Induktionstherapie, die Prozedur 1-941.0 (Komplexe Diagnostik bei Leukämien) für jeden Patienten gleich, während die Konstellation aus Komplikationen und Nebenwirkungen sowie weiteren durchgeführten Prozeduren variierte und die DRG jedes Patienten individuell beeinflusste.

Folgende DRGs wurden gemäß Kodierrichtlinien ermittelt und für die Kostenanalyse verwendet:

- **R60C**: Akute myeloische Leukämie mit intensiver Chemotherapie, äußerst schweren CC (Comorbidity and Complications) oder komplexer Diagnostik bei Leukämie oder mit mäßig komplexer Chemotherapie mit bestehenden komplizierenden Faktoren oder mit äußerst schweren CC mit komplexer Diagnostik oder Komplexbehandlung MRE (multiresistente Erreger) mit Dialyse oder äußerst schweren CC oder schwerste CC

- **R60E**: Akute myeloische Leukämie mit mäßig komplexer Chemotherapie, ohne komplizierende Diagnose, ohne Dialyse, ohne Portimplantation, ohne äußerst schwere CC oder mit lokaler Chemotherapie oder mit Komplexbehandlung bei multiresistenten Erregern

- **R60F**: Akute myeloische Leukämie ohne Chemotherapie, ohne Dialyse, ohne äußerst schwere CC, ohne Komplexbehandlung bei multiresistenten Erregern

- **R65B:** Hämatologische und solide Neubildungen, ein Belegungstag, Alter > 15 Jahre

- **T63B:** Bestimmte virale Erkrankung, außer bei Zustand nach Organtransplantation

- **T63C:** Andere virale Erkrankung, außer bei Zustand nach Organtransplantation

- **Q60C:** Erkrankungen des retikuloendothelialen Systems, des Immunsystems und Gerinnungsstörungen mit komplexer Diagnose oder äußerst schweren oder schweren CC, ohne Milzverletzung, ohne Granulozytenstörung oder Alter > 15 Jahre

- **A04D:** Knochenmarktransplantation/Stammzelltransfusion, allogen, mit Graft-versus-host-Krankheit Grad III und IV, oder außer bei Plasmozytom, HLA-verschieden oder mit Komplexbehandlung bei multiresistenten Erregern

3.2 Basischarakteristika des Patientenkollektivs in Deutschland

Das Patientenkollektiv für die Durchführung der Kostenanalyse umfasste 66 Patienten mit neu diagnostizierter APL und Standardrisiko, welche im Rahmen der APL0406-Studie in Deutschland behandelt wurden. Die Behandlung erfolgte wie im Kapitel ‚Studiendesign' beschrieben in zwei Therapiearmen. Im ATO/ATRA-Arm betrug die Zahl der Probanden n = 35 und im AIDA-Arm n = 31.

Die Basischarakteristika der einzelnen Patienten wurden der Datenbank entnommen und bildeten in Form von Gewicht und Körperoberfläche die Anhaltspunkte zur Berechnung der Dosierungen verwendeter Medikamente. Des Weiteren wurden prätherapeutische Laborparameter bestimmt, welche die ICD-10-Diagnosen Thrombozytopenie, Anämie bei Neubildungen und Neutropenie determinierten, die für die DRG-Gruppierung relevant waren.
Alle untersuchten Merkmale sowie die ermittelten Größen ‚Median', ‚Spannweite' und ‚Fehlwerte', bezogen auf das Patientenkollektiv von n = 66 Studienteilnehmern, wurden tabellarisch aufgetragen (siehe Tabelle 2).

Ausgenommen einer signifikant niedrigeren Thrombozytenzahl im AIDA-Arm ($p = 0{,}03386$) konnten keine signifikanten Unterschiede in den Basischarakteristika beider Studiengruppen festgestellt werden.

Tabelle 2: Basischarakteristika des Patientenkollektivs für die Kostenanalyse (n = 66), Behandlung bei akuter Promyelozytenleukämie in Deutschland innerhalb der APL0406-Studie (Behandlungszeitraum 2008 – 2013)

ATO: Arsentrioxid, ATRA: All-trans-Retinsäure, AIDA: All-trans-Retinsäure/Idarubicin, wilcox: Wilcoxon-Rangsummentest, KOF: Körperoberfläche

Therapiearm	**ATO/ATRA (n = 35)**	**AIDA (n = 31)**	**p-Wert**
Alter bei Diagnose (Jahre) Median Spannweite Fehlwerte	 52 19 – 70 0	 46 18 – 69 0	0,28019 (wilcox.)
Geschlecht Weiblich Männlich Fehlwerte	 20 (57,14 %) 15 (42,86 %) 0	 16 (51,61 %) 15 (48,39 %) 0	0,80484 (fisher)
Gewicht (kg) Median Spannweite Fehlwerte	 83 44 – 124 0	 79 51 – 160 0	0,6856 (wilcox.)
Größe (cm) Median Spannweite Fehlwerte	 168 153 – 191 0	 175 73 – 189 0	0,09576 (wilcox.)
KOF (m^2) Median Spannweite Fehlwerte	 1,96 1,367 – 2,565 0	 1,92 1,549 – 2,667 0	0,78871 (wilcox.)
Leukozytenzahl ($x10^9$/l) Median Spannweite Fehlwerte	 1,53 0,32 – 9,9 1	 1,50 0,3 – 9,61 0	0,39311 (wilcox.)
Hämoglobinwert (g/dl) Median Spannweite Fehlwerte	 8,95 4,6 – 14,6 1	 8,80 5,3 – 13,7 0	0,26951 (wilcox.)
Thrombozytenzahl ($x10^9$/l) Median Spannweite Fehlwerte	 37,5 8 – 182 1	 21 4 – 170 0	0,03386 (wilcox.)

3.3 Dauer und Kosten der Induktionstherapie

Die Patienten beider Therapiearme wurden während der Induktionstherapie ausschließlich stationär behandelt. Daher wurden die kumulierten Kosten pro Patient anhand von DRG-Erlösen, Zusatzentgelten für Blutprodukte und weitere Arzneimittel sowie im Prüfarm für die NUB Arsentrioxid berechnet.

Im ATO/ATRA-Arm erhielten n = 35 Patienten die Induktionstherapie und die durchschnittliche Länge bis zum Erreichen der CR betrug 4,4 Wochen.
Im AIDA-Arm erhielten n = 31 Patienten die Induktionstherapie und im Durchschnitt wurde die CR nach 4,9 Wochen erreicht.
Die Dauer der Induktionstherapie pro Patient wurde der Datenbank entnommen, indem im ATO/ATRA-Arm die Daten für den Beginn einer Therapie mit ATO sowie das Ende der Induktion und korrespondierend im AIDA-Arm der Beginn der Gabe von Idarubicin und das Datum der beendeten Induktion verwendet wurden, um die Tage bzw. Wochen zu bestimmen.
Im Fall fehlender Daten wurde eine korrigierte Verweildauer eingesetzt.

Tabelle 3: Dauer der Induktionstherapie in Wochen pro Studienarm bezogen auf das Patientenkollektiv der Induktionstherapie (n = 66), Behandlung bei akuter Promyelozytenleukämie in Deutschland innerhalb der APL0406-Studie (Behandlungszeitraum 2008 – 2013)
n: Anzahl Patienten, Min: Minimum, q1: Quartil 1, $\tilde{x}$: Median , $\bar{x}$: Durchschnitt, q3: Quartil 3, Max: Maximum, s: Standardabweichung, IQR: Inter Quartile Range (Interquartilsabstand), #NA: Fehlwerte, ATO: Arsentrioxid, AIDA: All-trans-Retinsäure/Idarubicin

Variable	Gruppen	n	Min	q_1	$\tilde{x}$	$\bar{x}$	q_3	Max	s	IQR	#NA
Induktion	**A – ATO/ATRA**	34	2,6	3,9	4,0	4,4	4,8	8,4	1,2	0,9	1
(Wochen)	**B - AIDA**	26	0,9	4,0	4,9	4,9	5,6	7,4	1,3	1,6	5
	Gesamt	60	0,9	3,9	4,1	4,6	5,2	8,4	1,3	1,3	6

Für die Kalkulation der Kosten wurden die DRGs R60C, R60E und R60F verwendet, welche bei signifikant unterschiedlicher Verteilung zwischen den Gruppen trotzdem zu gleichverteilten DRG-Erlösen in Höhe von **12845,77 €** (Median) pro Patient führten. Der Betrag ergab sich aus dem Median des effektiven Relativgewichtes aller gruppierten Patienten und dem Bundesbasisfallwert für 2016 in Höhe von 3311,98 €. Hinsichtlich der Krankenhausverweildauer gab es in der Induktionstherapie keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

Aufgrund einer signifikant höheren Rate an Thrombozytopenien im Patientenkollektiv des AIDA-Armes ($p = 0,00407$) waren sowohl die Zahl verabreichter Thrombozytenkonzentrate ($p = 0,00079$) als auch die entsprechenden Zusatzentgelte ($p = 0,00143$) in dieser Gruppe signifikant höher.

Weitere signifikante Unterschiede waren ein vermehrtes Auftreten von Fieber ($p = 0,00056$) sowie im Trend höhere Zusatzentgelte für Erythrozytenkonzentrate ($p = 0,06409$) im AIDA-Arm.

Der Median der ZEs für Erythrozytenkonzentrate, bezogen auf alle Patienten pro Therapiearm, lag trotz Verabreichung zahlreicher Präparate im Verlauf der Induktionstherapie beider Gruppen bei Null. Dies ist den Kodierrichtlinien des G-DRG-Systems geschuldet, wird aber ebenfalls dadurch begründet, dass der Median verabreichter Präparate nicht zwingend mit dem Median der Erlöse übereinstimmen muss.

Der Median der Entgelte für die Anwendung der neuen Untersuchungs- und Behandlungsmethode Arsentrioxid in der ATO/ATRA-Gruppe belief sich auf **13712,49 €**.

Insgesamt wurde im Prüfarm eine signifikant ($p < 0,0001$) höhere Summe der Erlöse bzw. kumulierten Kosten für die Induktionstherapie beobachtet, welche auf die durch Arsentrioxid entstandenen zusätzlichen Kosten zurückzuführen waren.

Der Median der Erlöse bzw. kumulierten Kosten betrug **28.783,39 €** im ATO/ATRA-Arm und **15.570,27 €** im AIDA-Arm, jeweils bezogen auf alle Patienten des betreffenden Therapiearms.

Tabelle 4: Kumulierte Kosten der Induktionstherapie pro Patient und Studienarm in € bezogen auf das Patientenkollektiv der Induktionstherapie (n = 66), Behandlung bei akuter Promyelozytenleukämie in Deutschland innerhalb der APL0406-Studie (Behandlungszeitraum 2008 – 2013)

n: Anzahl Patienten, Min: Minimum, q1: Quartil 1, $\tilde{x}$: Median , $\bar{x}$: Durchschnitt, q3: Quartil 3, Max: Maximum, IQR: Inter Quartile Range (Interquartilsabstand), #NA: Fehlwerte, ATO: Arsentrioxid, ATRA: All-trans-Retinsäure, AIDA: All-trans- Retinsäure/Idarubicin

Variable	Gruppen	n	Min	q_1	$\tilde{x}$	$\bar{x}$
Kosten	**A – ATO/ATRA**	35	12707,20	25640,90	28783,39	31948,80
(kumuliert)	**B - AIDA**	31	3404,72	10831,80	15570,27	15163,70
	Gesamt	66	3404,72	15570,30	21749,50	24064,90

Fortsetzung Tabelle 4

n: Anzahl Patienten, Min: Minimum, q1: Quartil 1, $\tilde{x}$: Median , $\bar{x}$: Durchschnitt, q3: Quartil 3, Max: Maximum, IQR: Inter Quartile Range (Interquartilsabstand), #NA: Fehlwerte, ATO: Arsentrioxid, ATRA: All-trans-Retinsäure, AIDA: All-trans- Retinsäure/Idarubicin

Variable	Gruppen	n	q_3	Max	IQR	#NA
Kosten	**A – ATO/ATRA**	35	33863,30	78764,14	8222,40	0
(kumuliert)	**B - AIDA**	31	17966,10	39248,20	7134,30	0
	Gesamt	66	29594,60	78764,10	14.024,30	0

Tabelle 5: Median und Spannweite der kumulierten Kosten der Induktionstherapie pro Patient und Studienarm in € bezogen auf das Gesamtkollektiv der Induktionstherapie (n = 66), Behandlung bei akuter Promyelozytenleukämie in Deutschland innerhalb der APL0406-Studie (Behandlungszeitraum 2008 – 2013)

ATO: Arsentrioxid, ATRA: All-trans-Retinsäure, AIDA: All-trans-Retinsäure/Idarubicin

Therapiezyklus	**ATO/ATRA-Arm**	**AIDA-Arm**
Gesamtkosten Induktion (Median)	28.783,39	15.570,27
Gesamtkosten Induktion (Spannweite)	12.707,20 – 78.764,14	3404,72 – 39.248,20

Für eine detaillierte Aufstellung aller abrechnungsrelevanten Kenngrößen und Erlöse s. Abbildung 2, Seite 37 und Tabelle 6, Seite 38 und 39.

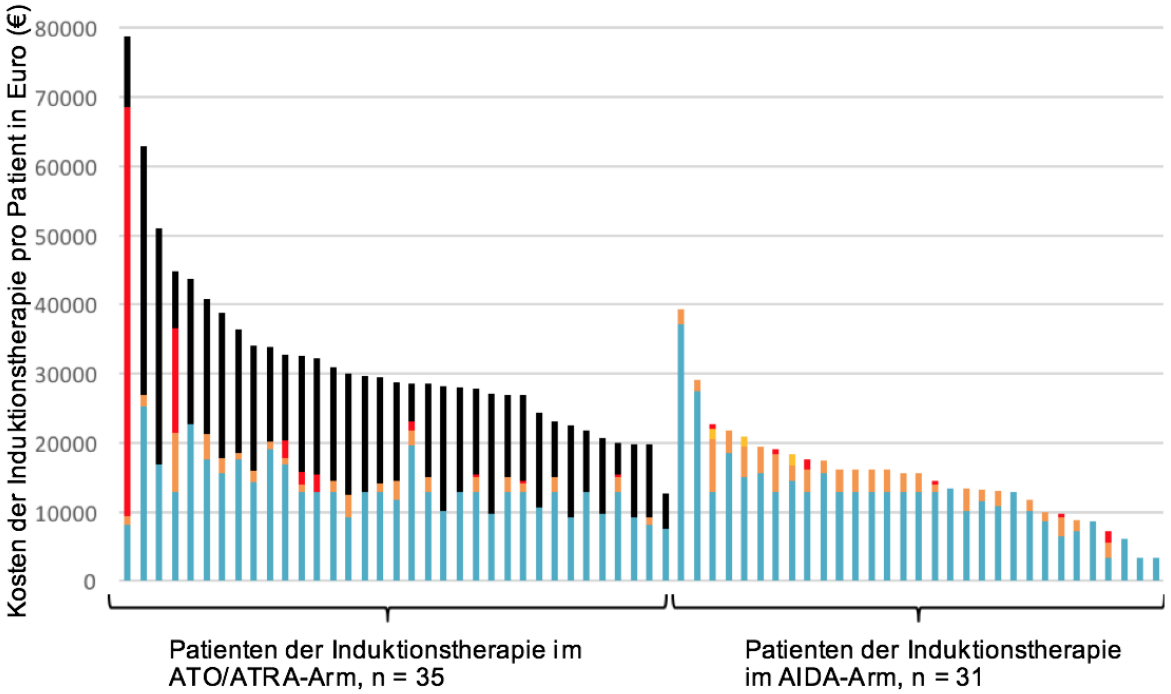


Abbildung 2: Aufstellung der kumulierten Kosten in € jedes Patienten der Induktionstherapie (ATO/ATRA- und AIDA-Arm) bezogen auf das Patientenkollektiv der Induktionstherapie (n = 66), Behandlung bei akuter Promyelozytenleukämie in Deutschland innerhalb der APL0406-Studie (Behandlungszeitraum 2008 – 2013)

blau: DRG-Erlös, orange: Zusatzentgelt Thrombozytenkonzentrat, gelb: Erythrozytenkonzentrat, schwarz: Zusatzentgelt ATO, rot: Zusatzentgelt Fibrinogen

Tabelle 6: Abrechnungsrelevante Kenngrößen und Erlöse der Induktionstherapie pro Studienarm bezogen auf das Patientenkollektiv der Induktionstherapie (n = 66), Behandlung bei akuter Promyelozytenleukämie in Deutschland innerhalb der APL0406-Studie (Behandlungszeitraum 2008 – 2013), Fortsetzung s. Seite 39

ATO: Arsentrioxid, ATRA: All-trans-Retinsäure, AIDA: All-trans-Retinsäure/Idarubicin, wilcox: Wilcoxon-Rangsummentest, DRG: diagnosis-related group, PCCL: patient clinical complexity level, ZE: Zusatzentgelt, Thrombozytenkonz.: Thrombozytenkonzentrate, Erythrozytenkonz.: Erythrozytenkonzentrate, g: Gramm

Abrechnungsrelevante Kenngröße / Erlös	**ATO/ATRA (n = 35)**	**AIDA (n = 31)**	**p-Wert**
Differenzierungssyndrom			0,75788 (fisher)
Nein	29 (82,86 %)	24 (77,42 %)	
Ja	6 (17,14 %)	7 (22,58 %)	
Fehlwerte	0	0	
Neutropenie			0,38233 (fisher)
Nein	9 (25,71 %)	5 (16,13 %)	
Ja	26 (74,29 %)	26 (83,87 %)	
Fehlwerte	0	0	
Thrombozytopenie			0,00407 (fisher)
Nein	18 (51,43 %)	5 (16,13 %)	
Ja	17 (48,57 %)	26 (83,87 %)	
Fehlwerte	0	0	
Thrombozytenkonzentrate (Anzahl)			0,00079 (wilcox.)
Median	4,5	10	
Spannweite	0 – 32	1 – 30	
Fehlwerte	1	2	
Erythrozytenkonzentrate (Anzahl)			0,00476 (wilcox.)
Median	6	9	
Spannweite	0 – 12	0 – 18	
Fehlwerte	0	2	
Fibrinogen (g)			0,11700 (wilcox.)
Median	0	0	
Spannweite	0 – 189	0 – 5	
Fehlwerte	0	0	
Frischplasmen (Anzahl)			0,50253 (wilcox.)
Median	0	0	
Spannweite	0 – 46	0 – 22	
Fehlwerte	3	4	
Blutung			0,45952 (fisher)
Nein	20 (57,14 %)	14 (45,16 %)	
Ja	15 (42,86 %)	17 (54,84 %)	
Fehlwerte	0	0	
Koagulopathie			1 (fisher)
Nein	18 (52,94 %)	16 (51,61 %)	
Ja	16 (47,06 %)	15 (48,39 %)	
Fehlwerte	1	0	

Fortsetzung Tabelle 6

ATO: Arsentrioxid, ATRA: All-trans-Retinsäure, AIDA: All-trans-Retinsäure/Idarubicin, wilcox: Wilcoxon-Rangsummentest, DRG: diagnosis-related group, PCCL: patient clinical complexity level, ZE: Zusatzentgelt, Thrombozytenkonz.: Thrombozytenkonzentrate, Erythrozytenkonz.: Erythrozytenkonzentrate, g: Gramm

Fieber			0,00056 (fisher)
Nein	23 (65,71 %)	7 (22,58 %)	
Ja	12 (34,29 %)	24 (77,42 %)	
Fehlwerte	0	0	
DRG			< 0,0001 (fisher)
DRG R60C	18 (51,43 %)	18 (58,06 %)	
DRG R60E	17 (48,57 %)	0 (0 %)	
DRG R60F	0 (0 %)	13 (41,94 %)	
Fehlwerte	0	0	
Krankenhausverweildauer (Tage)			0,87726 (wilcox.)
Median	31	33	
Spannweite	25 – 59	16 – 80	
Fehlwerte	0	0	
Effektives Relativgewicht			0,38472 (wilcox.)
Median	3,879	3,879	
Spannweite	2,281 – 7,617	1,028 – 11,187	
Fehlwerte	0	0	
PCCL			0,74769 (fisher)
PCCL 0	3 (8,57 %)	2 (6,45 %)	
PCCL 3	14 (40 %)	10 (32,26 %)	
PCCL 4	18 (51,43 %)	19 (61,29 %)	
Fehlwerte	0	0	
DRG-Erlös ohne ZE (€)			0,38472 (wilcox.)
Median	12845,77	12845,77	
Spannweite	7554,63 – 25227,35	3404,72 – 37051,12	
Fehlwerte	0	0	
ZE-ATO (€)			< 0,0001 (wilcox.)
Median	13712,49	0	
Spannweite	4617 – 36012,60	0 – 0	
Fehlwerte	0	0	
ZE-Thrombozytenkonz. (€)			0,00143 (wilcox.)
Median	1050,99	2197,08	
Spannweite	0 – 8670,68	0 – 7619,68	
Fehlwerte	0	2	
ZE-Erythrozytenkonz. (€)			0,06409 (wilcox.)
Median	0	0	
Spannweite	0 – 0	0 – 1534,76	
Fehlwerte	0	0	
ZE-Fibrinogen (€)			0,47281 (wilcox.)
Median	0	0	
Spannweite	0 – 59071,95	0 – 1562,75	
Fehlwerte	0	0	
Summe Erlöse (€)			< 0,0001 (wilcox.)
Median	28783,39	15570,27	
Spannweite	12707,20 – 78764,14	3404,72 – 39248,20	
Fehlwerte	0	0	

3.4 Kosten der Konsolidierungstherapie im ATO/ATRA-Arm

Die Konsolidierungstherapie wurde im ATO/ATRA-Arm bei n = 33 Patienten begonnen. Die verbleibenden zwei Patienten der Ursprungskohorte schieden aufgrund eines Todesfalls in erster kompletter Remission bei schwerer Infektion an Tag 88 nach Start der Induktionstherapie (n = 1) und aufgrund von Kardiotoxizität in der Induktionstherapie (n = 1) aus. Im Fall der Kardiotoxizität wurde die Behandlung außerhalb der Studie fortgesetzt. Zu einem Patienten lagen keine beschreibenden Daten vor.
Insgesamt erhielten n = 29 Patienten im ATO/ATRA-Arm die vorgeschriebenen vier und n = 3 Patienten drei Konsolidierungszyklen.

In jedem der geplanten vier Konsolidierungszyklen wurde gemäß Studienprotokoll an fünf Tagen pro Woche (Montag – Freitag) die Therapie mit Arsentrioxid mit insgesamt vier Wiederholungen durchgeführt (20 Behandlungstage). Parallel dazu erfolgte wie bereits beschrieben die Gabe von ATRA in 15-tägigen Abschnitten, jeweils gefolgt von einem 15-tägigen therapiefreien Intervall.
Die Therapie wurde in allen Konsolidierungszyklen sowohl ambulant als auch, bei einem Teil der Kohorte, stationär verabreicht. Die kumulierten Kosten pro Patient setzten sich je nach Ablauf der Therapie aus den entsprechenden Komponenten zusammen. Patienten mit gleichem Therapieablauf wurden zu Gruppen zusammengefasst und deren Median sowie die Spannweite der entstandenen Kosten aufgelistet.

Tabelle 7: Verteilung der Patienten der Konsolidierungstherapie im ATO/ATRA-Arm nach Behandlungsmodus (stationär/ambulant) und Konsolidierungszyklus bezogen auf n = 32 (Zyklus 1 – 3) und n = 29 (Zyklus 4) Patienten, Behandlung bei akuter Promyelozytenleukämie in Deutschland innerhalb der APL0406-Studie (Behandlungszeitraum 2008 – 2013)

Konsolidierungszyklus	stationär	ambulant	Summe
1	15	17	32
2	6	26	32
3	5	27	32
4	6	23	29

Stationär durchgeführte Therapieabschnitte wurden anhand des G-DRG-Systems 2016 abgerechnet und die entsprechenden Erlöse bei den kumulierten Kosten jedes Patienten berücksichtigt.

Die Kalkulation entstandener Kosten bei tagesklinischer Behandlung basierte auf den Quartalspauschalen in Höhe von 500 €, der Ambulanzpauschale von 13,80 € pro Tag und Patient sowie den Kosten durch die ambulante Verabreichung von ATRA.
Diese betrugen bei Dosierung laut Studienprotokoll und einer mittleren Körperoberfläche von 2 m^2 1474,26 € für einen kompletten Zyklus mit tagesklinischer Behandlung. Der Preis setzte sich zusammen aus 2 x 15 Therapietagen pro Zyklus und einer mittleren Tagesdosis von 90 mg (45 mg/m^2 laut Studienprotokoll), so dass bei einer Packungsgröße von 100 x 10 mg drei Packungen zu einem Preis von 491,42 € laut Roter Liste pro Patient und Zyklus verbraucht wurden.
Bezogen auf einen einzelnen Therapieabschnitt mit 15 Tagen war der Betrag entsprechend geringer. Für Patienten, die Teile der Therapie stationär erhielten, wurden die Kosten für ATRA anhand des ambulant verabreichten Anteils kalkuliert.

Unabhängig vom Modus der Behandlung entfiel ein Teil der Kosten pro Therapiezyklus auf die Anwendung von Arsentrioxid. Die benötigte Menge pro Patient wurde anhand des Körpergewichtes errechnet, die entsprechenden Zusatzentgelte ermittelt und in die Berechnung der kumulierten Kosten einbezogen.

3.4.1 Kosten des ersten Konsolidierungszyklus

Im Konsolidierungszyklus 1 benötigten n = 15 Patienten eine stationäre Behandlung, während die verbleibenden Patienten eine tagesklinische Behandlung erhielten.

In Abhängigkeit der Wochen 1 – 4 ergab sich folgende Aufteilung in stationär und ambulant behandelte Patienten (n = 32):

Woche 1: stationär n = 15, ambulant n = 17
Woche 2: stationär n = 12, ambulant n = 20
Woche 3: stationär n = 11, ambulant n = 21
Woche 4: stationär n = 10, ambulant n = 22

Pro Patient und Zyklus fielen zwischen einem und vier stationären Aufenthalten an, welche unter Berücksichtigung der vorliegenden klinischen Befunde mittels Grouper einer DRG zugeordnet wurden.
Die stationären Aufenthalte dieses Konsolidierungszyklus wurden mit der DRG R60F sowie bei einem Patienten aufgrund einer Infektion mit der DRG T63B abgerechnet.

Der Median der Zusatzentgelte für die Anwendung von Arsentrioxid belief sich in diesem Therapiezyklus auf einen Betrag von **11.219,31 €**
(Spannweite 6.094,44 € – 17.175,24 €).

Die kumulierten Kosten bzw. Erlöse wurden für jeden Patienten und den Ablauf seiner Therapie ermittelt. Die Struktur der Kosten (Median und Spannweite) in Abhängigkeit stationärer und ambulanter Therapieanteile ergab sich wie folgt:
s. Tabelle 8, Seite 43.

Tabelle 8: Kumulierte Kosten des ersten Konsolidierungszyklus im ATO/ATRA-Arm in € bezogen auf n = 32 Patienten in Abhängigkeit stationär und ambulant durchgeführter Therapieabschnitte, Behandlung bei akuter Promyelozytenleukämie in Deutschland innerhalb der APL0406-Studie (Behandlungszeitraum 2008 – 2013)
stat.: stationär, amb.: ambulant

Therapieabschnitte ambulant und stationär	**n**	**Kosten pro Patient (€) Median**	**Kosten pro Patient (€) Spannweite**
nur ambulant	17	12.348	7362 – 23.640
1 Woche stat., 3 Wochen amb.	3	15.322	12.706 – 16.376
2 Wochen stat., 2 Wochen amb.	1	26.346	-
3 Wochen stat., 1 Woche amb.	1	21.483	-
nur stationär	10	25.766	23.640 – 31.286

3.4.2 Kosten des zweiten Konsolidierungszyklus

Im Konsolidierungszyklus 2 benötigten n = 6 Patienten eine stationäre Behandlung, während die verbleibenden Patienten eine tagesklinische Behandlung erhielten. In Abhängigkeit der Wochen 1 – 4 ergab sich folgende Aufteilung in stationär und ambulant behandelte Patienten (n = 32):

Woche 1: stationär n = 6, ambulant n = 26
Woche 2: stationär n = 5, ambulant n = 27
Woche 3: stationär n = 5, ambulant n = 27
Woche 4: stationär n = 5, ambulant n = 27

Pro Patient und Zyklus fielen zwischen einem und vier stationären Aufenthalten an, welche unter Berücksichtigung der vorliegenden klinischen Befunde mittels Grouper einer DRG zugeordnet wurden. Die stationären Aufenthalte dieses Konsolidierungszyklus wurden mit der DRG R60F abgerechnet.
Der Median der Zusatzentgelte für die Anwendung von Arsentrioxid belief sich in diesem Therapiezyklus auf einen Betrag von **11.496,33 €**
(Spannweite 6.094,44 € - 17.175,24 €).

Die kumulierten Kosten bzw. Erlöse wurden für jeden Patienten und den Ablauf seiner Therapie ermittelt. Aufgrund fehlender Werte für drei ausschließlich ambulant behandelte Patienten bezieht sich die folgende Kostenaufstellung nur auf insgesamt n = 29 Patienten.
Die Struktur der Kosten (Median und Spannweite) in Abhängigkeit stationärer und ambulanter Therapieanteile ergab sich wie folgt:
s. Tabelle 9, Seite 45.

Tabelle 9: Kumulierte Kosten des zweiten Konsolidierungszyklus im ATO/ATRA-Arm in € bezogen auf n = 29 Patienten in Abhängigkeit stationär und ambulant durchgeführter Therapieabschnitte, Behandlung bei akuter Promyelozytenleukämie in Deutschland innerhalb der APL0406-Studie (Behandlungszeitraum 2008 – 2013)
stat.: stationär, amb.: ambulant

Therapieabschnitte ambulant und stationär	**n**	**Kosten pro Patient (€) Median**	**Kosten pro Patient (€) Spannweite**
nur ambulant	23	12.954	9370 – 17.612
2 Wochen stat., 2 Wochen amb.	1	14.019	-
nur stationär	5	25.607	23.030 - 26.536

3.4.3 Kosten des dritten Konsolidierungszyklus

Im Konsolidierungszyklus 3 benötigten n = 5 Patienten eine stationäre Behandlung, während die verbleibenden Patienten eine tagesklinische Behandlung erhielten. In Abhängigkeit der Wochen 1 – 4 ergab sich folgende Aufteilung in stationär und ambulant behandelte Patienten (n = 32):

Woche 1: stationär n = 5, ambulant n = 27
Woche 2: stationär n = 5, ambulant n = 27
Woche 3: stationär n = 5, ambulant n = 27
Woche 4: stationär n = 5, ambulant n = 27

Pro Patient und Zyklus fielen zwischen einem und vier stationären Aufenthalten an, welche unter Berücksichtigung der vorliegenden klinischen Befunde mittels Grouper einer DRG zugeordnet wurden. Die stationären Aufenthalte dieses Konsolidierungszyklus wurden mit der DRG R60F sowie bei einem Patienten aufgrund einer Infektion mit der DRG T63C abgerechnet.
Der Median der Zusatzentgelte für die Anwendung von Arsentrioxid belief sich in diesem Therapiezyklus auf einen Betrag von **11.219,31 €**
(Spannweite 6.094,44 € - 17.175,24 €).

Die kumulierten Kosten bzw. Erlöse wurden für jeden Patienten und den Ablauf seiner Therapie ermittelt. Die Struktur der Kosten (Median und Spannweite) in Abhängigkeit stationärer und ambulanter Therapieanteile ergab sich wie folgt:

Tabelle 10: Kumulierte Kosten des dritten Konsolidierungszyklus im ATO/ATRA-Arm in € bezogen auf n = 32 Patienten in Abhängigkeit stationär und ambulant durchgeführter Therapieabschnitte, Behandlung bei akuter Promyelozytenleukämie in Deutschland innerhalb der APL0406-Studie (Behandlungszeitraum 2008 – 2013)

Therapieabschnitte ambulant und stationär	**n**	**Kosten pro Patient (€) Median**	**Kosten pro Patient (€) Spannweite**
nur ambulant	27	12.541	8870 – 15.534
nur stationär	5	25.330	23.030 – 25.607

3.4.4 Kosten des vierten Konsolidierungszyklus

Im Konsolidierungszyklus 4 benötigten n = 6 Patienten eine stationäre Behandlung, während die verbleibenden Patienten eine tagesklinische Behandlung erhielten. In Abhängigkeit der Wochen 1 – 4 ergab sich folgende Aufteilung in stationär und ambulant behandelte Patienten (n = 29):

Woche 1: stationär n = 6, ambulant n = 23

Woche 2: stationär n = 6, ambulant n = 23

Woche 3: stationär n = 5, ambulant n = 24

Woche 4: stationär n = 5, ambulant n = 24

Pro Patient und Zyklus fielen zwischen einem und vier stationären Aufenthalten an, welche unter Berücksichtigung der vorliegenden klinischen Befunde mittels Grouper einer DRG zugeordnet wurden. Die stationären Aufenthalte dieses Konsolidierungszyklus wurden mit der DRG R60F abgerechnet.

Der Median der Zusatzentgelte für die Anwendung von Arsentrioxid belief sich in diesem Therapiezyklus auf einen Betrag von **11.219,31 €**

(Spannweite 6.094,44 € - 17.175,24 €).

Die kumulierten Kosten bzw. Erlöse wurden für jeden Patienten und den Ablauf seiner Therapie ermittelt. Die Struktur der Kosten (Median und Spannweite) in Abhängigkeit stationärer und ambulanter Therapieanteile ergab sich wie folgt:

Tabelle 11: Kumulierte Kosten des vierten Konsolidierungszyklus im ATO/ATRA-Arm in € bezogen auf n = 29 Patienten in Abhängigkeit stationär und ambulant durchgeführter Therapieabschnitte, Behandlung bei akuter Promyelozytenleukämie in Deutschland innerhalb der APL0406-Studie (Behandlungszeitraum 2008 – 2013)

stat.: stationär, amb.: ambulant

Therapieabschnitte ambulant und stationär	**n**	**Kosten pro Patient (€) Median**	**Kosten pro Patient (€) Spannweite**
nur ambulant	23	12.956	9370 – 17.612
2 Wochen stat., 2 Wochen amb.	1	14.019	-
nur stationär	5	25.607	23.030 - 26.536

3.4.5 Durchschnittskosten Konsolidierungstherapie im ATO/ATRA-Arm

Tabelle 12: Durchschnittliche Kosten der Konsolidierungstherapie im ATO/ATRA-Arm pro Patient und Konsolidierungszyklus in € bezogen auf n = 32 (Zyklus 1), n = 29 (Zyklus 2), n = 32 (Zyklus 3) und n = 29 (Zyklus 4) Patienten, Behandlung bei akuter Promyelozytenleukämie in Deutschland innerhalb der APL0406-Studie (Behandlungszeitraum 2008 – 2013)

Zyklus	**Dauer (Wochen)**	**Ø Kosten (€)**
1	4,0	17.542,84
2	4,0	15.172,28
3	4,0	14.539,28
4	4,0	15.173,86

Für die durchschnittlichen Kosten pro Konsolidierungszyklus wurde pro Gruppe gleichen Therapieablaufs der Median der Kosten pro Patient mit der Anzahl der Patienten multipliziert. Die pro Gruppe entstandenen Beträge wurden addiert und durch die Gesamtzahl der behandelten Patienten pro Konsolidierungszyklus dividiert. Die Durchschnittsbeträge der vier Konsolidierungszyklen wurden abschließend zu einer Gesamtsumme zusammengezogen, welche die durchschnittlichen Kosten eines Patienten bei vollständig durchgeführter Konsolidierungstherapie gemäß Studienprotokoll wiedergibt.

Insgesamt beliefen sich die durchschnittlichen Kosten für die gesamte Konsolidierungstherapie eines Patienten im Prüfarm auf **62.428,26 €**. Dieser Betrag bildete den Anteil der Konsolidierungstherapie an den Gesamtkosten der Therapie im ATO/ATRA-Arm.

3.5 Kosten der Konsolidierungstherapie im AIDA-Arm

Die Konsolidierungstherapie wurde im AIDA-Arm bei n = 28 Patienten begonnen. Die verbleibenden drei Patienten der Ursprungskohorte schieden aufgrund eines Todesfalles in erster kompletter Remission bei schwerer Infektion an Tag 48 nach Start der Induktionstherapie (n = 1) und schweren infektbedingten Komplikationen während der Induktionstherapie (n = 2) aus. In den letzten beiden Fällen wurde die Behandlung außerhalb der Studie fortgesetzt.
Insgesamt erhielten n = 26 Patienten im AIDA-Arm die vorgeschriebenen drei und n = 1 Patient zwei Konsolidierungszyklen. N = 1 Patient erhielt nur einen Konsolidierungszyklus.

Die drei vorgesehenen Zyklen beinhalteten jeweils die Gabe von ATRA in oraler Form für 15 Tage sowie Idarubicin bzw. Mitoxantrone an definierten Tagen zu Beginn eines jeden Zyklus.
Die Therapie wurde in allen Konsolidierungszyklen sowohl ambulant als auch, bei einem Teil der Kohorte, stationär verabreicht. Die kumulierten Kosten pro Patient setzten sich je nach Ablauf der Therapie aus den entsprechenden Komponenten zusammen. Patienten mit gleichem Therapieablauf wurden zu Gruppen zusammengefasst und der Median entstandener Kosten sowie deren Spannweite aufgelistet.

Aufgrund der fehlenden Unterteilung der Konsolidierungszyklen in einzelne Wochen, wie sie im ATO/ATRA-Arm vorgenommen wurde, erfolgte die Aufteilung der Patienten des AIDA-Arms pro Konsolidierungszyklus in die drei Gruppen ‚nur ambulante Therapie', ‚stationäre Therapie und ambulanter Anteil' und ‚nur stationäre Therapie'.

Tabelle 13: Verteilung der Patienten der Konsolidierungstherapie im AIDA-Arm nach Behandlungsmodus (stationär/ambulant) und Konsolidierungszyklus bezogen auf n = 28 (Zyklus 1), n = 27 (Zyklus 2) und n = 26 (Zyklus 3) Patienten, Behandlung bei akuter Promyelozytenleukämie in Deutschland innerhalb der APL0406-Studie (Behandlungszeitraum 2008 – 2013)

Konsolidierungszyklus	**stationär**	**ambulant**	**Summe**
1	24	4	28
2	24	3	27
3	15	11	26

Stationär durchgeführte Therapieabschnitte wurden anhand des G-DRG-Systems 2016 abgerechnet und die entsprechenden Erlöse bei den kumulierten Kosten jedes Patienten berücksichtigt.

Die Kalkulation entstandener Kosten bei tagesklinischer Behandlung basierte auf den Quartalspauschalen in Höhe von 500 € sowie den Kosten durch die ambulante Verabreichung von ATRA und Idarubicin bzw. Mitoxantrone. Die Kosten für ATRA wurden in den Konsolidierungszyklen des AIDA-Arms als Tagestherapiekosten in Höhe von 44,19 € veranschlagt, für Idarubicin und Mitoxantrone wurden die Kosten anhand verbrauchter Durchstech- bzw. Injektionsflaschen zum Preis gemäß Roter Liste berechnet.

Für Patienten, welche sowohl stationäre als auch ambulante Therapieabschnitte erhielten, wurden die Kosten für ambulant verabreichte Mengen von ATRA und Idarubicin bzw. Mitoxantrone anteilig in die Berechnung der kumulierten Kosten einbezogen.

3.5.1 Kosten des ersten Konsolidierungszyklus

Im Konsolidierungszyklus 1 benötigten n = 24 Patienten eine stationäre Behandlung zur Applikation von Idarubicin bzw. Idarubicin und ATRA, während die verbleibenden Patienten eine ausschließlich tagesklinische Behandlung erhielten.
In Abhängigkeit des jeweiligen Therapieablaufs ergab sich folgende Aufteilung der Patienten (n = 28):

Nur ambulante Therapie: n = 4
Stationäre Therapie und ambulanter Anteil: n = 14 (1 – 14 Tage)
Nur stationäre Therapie, inkl. ATRA: n = 10

Die stationären Aufenthalte dieses Konsolidierungszyklus wurden mit der DRG R60F und, bei stationärer Behandlung von nur einem Tag, mit der DRG R65B abgerechnet.
Die Kosten für Idarubicin beliefen sich bei ambulanter Behandlung in diesem Therapiezyklus auf einen Betrag von **1356,06 €** für die geplanten vier Therapietage, da bei einer Dosierung gemäß Studienprotokoll sowie einer gerundeten mittleren KOF von 2 m^2 insgesamt zwei Durchstechflaschen à 20 mg zum Preis laut Roter Liste von 678,03 € benötigt wurden.
Die kumulierten Kosten bzw. Erlöse wurden für jeden Patienten und den Ablauf seiner Therapie ermittelt. Die Struktur der Kosten (Median und Spannweite) in Abhängigkeit stationärer und ambulanter Therapieanteile ergab sich wie folgt:

Tabelle 14: Kumulierte Kosten des ersten Konsolidierungszyklus im AIDA-Arm in € bezogen auf n = 28 Patienten in Abhängigkeit stationär und ambulant durchgeführter Therapieabschnitte, Behandlung bei akuter Promyelozytenleukämie in Deutschland innerhalb der APL0406-Studie (Behandlungszeitraum 2008 – 2013)
amb.: ambulant, stat.: stationär

Kumulierte Kosten – amb. und stat. Anteile	**n**	**Kosten pro Patient (€) Median**	**Kosten pro Patient (€) Spannweite**
nur ambulant	4	2519	-
stationär/ambulant	14	3626	3229 – 3891
nur stationär	10	4703	3405 – 8227

3.5.2 Kosten des zweiten Konsolidierungszyklus

Im Konsolidierungszyklus 2 benötigten n = 24 Patienten eine stationäre Behandlung zur Applikation von Mitoxantrone bzw. Mitoxantrone und ATRA, während die verbleibenden Patienten eine ausschließlich tagesklinische Behandlung erhielten.

In Abhängigkeit des jeweiligen Therapieablaufs ergab sich folgende Aufteilung der Patienten (n = 27):

Nur ambulante Therapie: n = 3
Stationäre Therapie und ambulanter Anteil: n = 9 (2 – 9 Tage)
Nur stationäre Therapie, inkl. ATRA: n = 15

Die stationären Aufenthalte dieses Konsolidierungszyklus wurden mit der DRG R60F abgerechnet.

Die Kosten für Mitoxantrone beliefen sich bei ambulanter Behandlung in diesem Therapiezyklus auf einen Betrag von **1376,85 €** für die geplanten fünf Therapietage, da bei einer Dosierung gemäß Studienprotokoll sowie einer gerundeten mittleren KOF von 2 m^2 insgesamt fünf Injektionsflaschen à 20 mg zum Preis laut Roter Liste von 275,37 € benötigt wurden.

Die kumulierten Kosten bzw. Erlöse wurden für jeden Patienten und den Ablauf seiner Therapie ermittelt. Die Struktur der Kosten (Median und Spannweite) in Abhängigkeit stationärer und ambulanter Therapieanteile ergab sich wie folgt:

Tabelle 15: Kumulierte Kosten des zweiten Konsolidierungszyklus im AIDA-Arm in € bezogen auf n = 27 Patienten in Abhängigkeit stationär und ambulant durchgeführter Therapieabschnitte, Behandlung bei akuter Promyelozytenleukämie in Deutschland innerhalb der APL0406-Studie (Behandlungszeitraum 2008 – 2013)
amb.: ambulant, stat.: stationär

Kumulierte Kosten – amb. und stat. Anteile	**n**	**Kosten pro Patient (€) Median**	**Kosten pro Patient (€) Spannweite**
nur ambulant	3	2540	-
stationär/ambulant	9	3758	3581 – 3802
nur stationär	15	7856	3776 – 14.162

3.5.3 Kosten des dritten Konsolidierungszyklus

Im Konsolidierungszyklus 3 benötigten n = 15 Patienten eine stationäre Behandlung zur Applikation von Idarubicin bzw. Idarubicin und ATRA, während die verbleibenden Patienten eine ausschließlich tagesklinische Behandlung erhielten.
Aufgrund von Fehlwerten eines Patienten mit stationärer Behandlung bezieht sich die folgende Kostenaufstellung nur auf n = 25 Patienten.
In Abhängigkeit des jeweiligen Therapieablaufs ergab sich folgende Aufteilung der Patienten (n = 25):

Nur ambulante Therapie: n = 11
Stationäre Therapie und ambulanter Anteil: n = 13 (1 – 14 Tage)
Nur stationäre Therapie, inkl. ATRA: n = 1

Die stationären Aufenthalte dieses Konsolidierungszyklus wurden mit der DRG R60F sowie bei einem Patienten aufgrund einer Behandlung von nur einem Tag mit der DRG R65B abgerechnet. Zudem wurde aufgrund erneuter stationärer Aufnahme zur Laborkontrolle bei Aplasie einmalig die DRG Q60C angewendet.
Die Kosten für Idarubicin beliefen sich bei ambulanter Behandlung in diesem Therapiezyklus auf einen Betrag von **859,23 €** für den geplanten einzelnen Therapietag, da bei einer Dosierung gemäß Studienprotokoll sowie einer gerundeten mittleren KOF von 2 m^2 insgesamt eine Durchstechflasche à 20 mg und eine Durchstechflasche à 5 mg zum Preis laut Roter Liste von 678,03 € bzw. 181,20 € benötigt wurden.
Die kumulierten Kosten bzw. Erlöse wurden für jeden Patienten und den Ablauf seiner Therapie ermittelt. Die Struktur der Kosten (Median und Spannweite) in Abhängigkeit stationärer und ambulanter Therapieanteile ergab sich wie folgt:
s. Tabelle 16, Seite 54.

Tabelle 16: Kumulierte Kosten des dritten Konsolidierungszyklus im AIDA-Arm in € bezogen auf n = 25 Patienten in Abhängigkeit stationär und ambulant durchgeführter Therapieabschnitte, Behandlung bei akuter Promyelozytenleukämie in Deutschland innerhalb der APL0406-Studie (Behandlungszeitraum 2008 – 2013)
amb.: ambulant, stat.: stationär

Kumulierte Kosten – amb. und stat. Anteile	**n**	**Kosten pro Patient (€) Median**	**Kosten pro Patient (€) Spannweite**
nur ambulant	11	2022	-
stationär/ambulant	13	3847	3493 – 3979
nur stationär	1	4518	-

3.5.4 Durchschnittskosten Konsolidierungstherapie im AIDA-Arm

Tabelle 17: Durchschnittliche Kosten der Konsolidierungstherapie im AIDA-Arm pro Patient und Konsolidierungszyklus in € bezogen auf n = 28 (Zyklus 1), n = 27 (Zyklus 2) und n = 25 (Zyklus 3) Patienten, Behandlung bei akuter Promyelozytenleukämie in Deutschland innerhalb der APL0406-Studie (Behandlungszeitraum 2008 – 2013)

Zyklus	**Dauer (Wochen)**	**Ø Kosten (€)**
1	4,0	3852,50
2	4,0	5899,33
3	4,0	3070,84

Für die durchschnittlichen Kosten pro Konsolidierungszyklus wurde pro Gruppe gleichen Therapieablaufs der Median der Kosten pro Patient mit der Anzahl der Patienten multipliziert. Die pro Gruppe entstandenen Beträge wurden addiert und durch die Gesamtzahl der behandelten Patienten pro Konsolidierungszyklus dividiert. Die Durchschnittsbeträge der vier Konsolidierungszyklen wurden abschließend zu einer Gesamtsumme zusammengezogen, welche die durchschnittlichen Kosten eines Patienten bei vollständig durchgeführter Konsolidierungstherapie gemäß Studienprotokoll wiedergibt.

Insgesamt beliefen sich die durchschnittlichen Kosten für die gesamte Konsolidierungstherapie eines Patienten im AIDA-Arm auf **12.822,67 €**. Dieser Betrag bildete den Anteil der Konsolidierungstherapie an den Gesamtkosten der Therapie im AIDA-Arm.

3.6 Kosten der Erhaltungstherapie im AIDA-Arm

Die Erhaltungstherapie war gemäß Studienprotokoll nur für Patienten des Standardarms und für einen Gesamtzeitraum von 24 Monaten vorgesehen. Sie wurde bei n = 24 Patienten begonnen und in unterschiedlicher Länge fortgeführt, so dass der Median der Behandlungsdauer bei 19,0 Monaten lag (Spannweite: 2 – 24 Monate). Bei n = 12 Patienten begründete eine Zytopenie den vorzeitigen Therapieabbruch; n = 2 Patienten erlitten ein Rezidiv nach dem 2. bzw. 3. Monat.

Der genaue Ablauf der Erhaltungstherapie umfasste die intramuskuläre oder orale Gabe von 15 mg/m^2 Methotrexat pro Woche und 50 mg/m^2 6-Mercaptopurin täglich für drei Monate im Wechsel mit 15 Tagen und je 45 mg/m^2/Tag ATRA.

Die Berechnung der Kosten der Erhaltungstherapie basierte auf Zyklen mit einer Länge von drei Monaten, einer gerundeten mittleren KOF von 2 m^2 und den Kosten laut Roter Liste für die Medikamente ATRA, MTX und 6-MP.

Tabelle 18: Kumulierte Kosten der Erhaltungstherapie in € bezogen auf n = 24 Patienten in Abhängigkeit erhaltener Zyklen, Behandlung bei akuter Promyelozytenleukämie in Deutschland innerhalb der APL0406-Studie (Behandlungszeitraum 2009 – 2014)

Anzahl Zyklen	**n**	**Kumulierte Kosten (€)**
1	4	1081,56
2	0	0
3	3	5404,68
4	2	7206,24
5	2	9007,80
6	1	10.809,36
7	2	12.610,92
8	10	14.412,48

Die durchschnittlichen Kosten der Erhaltungstherapie betrugen **9833,52 €** pro Patient, der Median der Kosten belief sich auf **11.415,79 €**. Die vollständige protokollgemäße Durchführung verursachte Kosten in Höhe von **14.412,48 €**.

3.7 Kosten der Rezidivtherapie

Von allen in Deutschland behandelten Studienteilnehmern (n = 66) erlitten zwei Patienten des AIDA-Arms ein Rezidiv der APL.
Die entsprechende Therapie wurde in Form der Induktionstherapie und eines Konsolidierungszyklus des ATO/ATRA-Schemas durchgeführt und jeweils durch eine allogene Blutstammzelltransplantation eines HLA-identen Fremdspenders ergänzt.

Die entstandenen Kosten setzten sich aus dem Betrag der Induktionstherapie des ATO/ATRA-Armes, 28.783,39 €, und eines ambulant verabreichten Konsolidierungszyklus (12.348 €) sowie den durchschnittlichen Kosten einer Transplantation und deren Folgetherapie zusammen. Hierfür wurden Daten des Institutes für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK GmbH) herangezogen. Die entsprechenden Beträge in Höhe von 80.000 € für die Transplantation, basierend auf der DRG A04D, und 60.000 € potentieller Folgekosten im ersten Jahr für komplikationsbedingte stationäre Aufenthalte wurden in den Gesamtkosten der Rezidivtherapie berücksichtigt.

Somit ergaben sich folgende Kosten für die Behandlung eines Rezidivs:

Re-Induktionstherapie (ATO/ATRA):	28.783,39 €
Konsolidierungstherapie (ATO/ATRA), 1 Zyklus:	12.348 €
Allogene Blutstammzelltransplantation:	80.000 €
Folgekosten im ersten Jahr:	60.000 €
Gesamtkosten:	181.131,39 €

Die durchschnittlichen Kosten der Therapie bei Eintritt eines Rezidivs betrugen **181.131,39 €.**

3.8 Gesamtkosten pro Therapiearm und inkrementelle Kosten

Die Gesamtkosten pro Therapiearm errechneten sich anhand der Einzelbeträge für Induktions-, Konsolidierungs- und Erhaltungstherapie (nur im AIDA-Arm) sowie Therapiekosten bei Eintreten eines Rezidivs.

Für Induktions- und Konsolidierungstherapie wurden jeweils die zuvor genannten Beträge veranschlagt.
Die Erhaltungstherapie, welche ausschließlich im AIDA-Arm einen Kostenfaktor darstellte, verursachte bei einer medianen Anwendung über 19,0 Monate Kosten in Höhe von **11.415,79 €** (Median). Dieser Betrag wurde zur Integration in die Gesamtsumme der Therapiekosten im AIDA-Arm verwendet.

Die anteiligen Kosten der Rezidivtherapie wurden gesondert ermittelt, da der Zustand eines Rezidivs im Kontext der angewandten semi-Markov-Modelle einen endgültigen Zustand darstellt und keine Berechnung inkrementeller Kosten, QALYs und ICER ermöglicht.
Pro Therapiearm wurde die Wahrscheinlichkeit des Eintretens eines Rezidivs mit den zu erwartenden Kosten multipliziert. Die Wahrscheinlichkeit p bezieht sich hierbei auf alle in Deutschland und Italien innerhalb der APL0406-Studie therapierten Patienten (N = 266), die Kosten entsprechen jedoch weiterhin den im deutschen Gesundheitssystem anfallenden Kosten.
Im ATO/ATRA-Arm erlitten n = 2 von insgesamt n = 129 Teilnehmern ein Rezidiv, so dass sich bei einer Wahrscheinlichkeit p = 1,55 % Kosten in Höhe von **2807,54 €** ergaben, welche anschließend in die Gesamtkosten eines Patienten im ATO/TRA-Arm eingingen.
Im AIDA-Arm erlitten n = 15 von insgesamt n = 137 Teilnehmern ein Rezidiv, so dass sich bei einer Wahrscheinlichkeit p = 10,95 % Kosten in Höhe von **19.833,89 €** ergaben, welche anschließend in die Gesamtkosten eines Patienten im AIDA-Arm eingingen.

Somit ergaben sich bei protokollgemäßer Durchführung aller Therapieabschnitte unter Beachtung der Kosten eines möglichen Rezidivs pro Therapiearm folgende Gesamtkosten für die Behandlung eines Patienten:

Gesamtkosten ATO/ATRA-Arm: 94.019,19 €
Gesamtkosten AIDA-Arm: 59.642,62 €

Inkrementelle Kosten ATO/ATRA-Arm: 34.376,57 €

Eine genaue Aufstellung der Kosten pro Therapiearm und –abschnitt und den jeweiligen inkrementellen Kosten (finanzieller Mehraufwand) zeigt Tabelle 19.

Tabelle 19: Kosten pro Therapieabschnitt und Gesamtkosten pro Therapiearm sowie inkrementelle Kosten bezogen auf n = 66 Patienten (Induktion, Konsolidierung, Erhaltung) und N = 266 Patienten (Rezidiv), Behandlung bei akuter Promyelozytenleukämie in Deutschland (n = 66) und Italien (n = 200) innerhalb der APL0406-Studie (Behandlungszeitraum 2008 – 2014)
ATO: Arsentrioxid, ATRA: All-trans-Retinsäure, AIDA: All-trans-Retinsäure/Idarubicin, inkrem.: inkrementell

Therapieabschnitt	**Kosten ATO/ATRA (€)**	**Kosten AIDA (€)**	**inkrem. Kosten (€)**
Induktion	28.783,39	15.570,27	13.213.12
Konsolidierung	62.428,26	12.822,67	49.605,59
Erhaltung	0,00	11.415,79	- 11.415,79
Rezidiv	2807,54	19.833,89	- 17.026,35
Gesamtkosten	**94.019,19**	**59.642,62**	**34.376,57**

3.9 Kosten-Effektivitäts-Analyse

3.9.1 Illness-death model – ATO/ATRA-Arm

Im Patientenkollektiv des Prüfarms trat kein Fall einer Krankheitsprogression mit anschließendem Versterben des Patienten auf, so dass die originale Übergangsmatrix vereinfacht wurde.

Die Zahl der Studienteilnehmer im ATO/ATRA-Arm betrug vor Beginn der Induktionstherapie n = 129, n = 1 Patient verstarb.
Es wurde ein semi-Markov Modell mit den zwei Stadien ‚unter Therapie' und ‚Tod' verwendet, um die wahrscheinlichen mittleren Verweildauern in den Stadien sowie anschließend mittlere Überlebenszeit, QALYs und ICER zu bestimmen.
Somit ergaben sich folgende Übergangsmatrizen:

Tabelle 20: Übergangsmatrix 2, vereinfachte Originalmatrix für den Zustand ‚unter Therapie'
x: eingetretene Transition

	unter Therapie	**Tod**
unter Therapie	-	x
Tod	-	-

Tabelle 21: Übergangsmatrix 3, vereinfachte Originalmatrix für den Zustand ‚unter Therapie' bezogen auf das Patientenkollektiv im ATO/ATRA-Arm (n = 129), Behandlung bei akuter Promyelozytenleukämie in Deutschland (n = 35) und Italien (n = 94) innerhalb der APL0406-Studie (Behandlungszeitraum 2008 – 2014)

	unter Therapie	**Tod**	**kein Event**	**Gesamt**
unter Therapie	0	1	128	129
Tod	0	0	1	1

Nach Anwendung der Trapez-Regel beträgt die geschätzte mittlere Überlebenszeit eines Patienten unter Therapie mit initial progressionsfreiem Krankheitsverlauf **47,83 Monate** im ATO/ATRA-Arm. Die diskontierte mittlere Überlebenszeit im ATO/ATRA-Arm beträgt **23,44 Monate** (1,95 Jahre), so dass bei Gesamttherapiekosten in Höhe von **94.019,19 €** pro Monat gewonnenem Überleben **4011,06 €** (48.214,97 € pro gewonnenem Lebensjahr) anfallen.

3.9.2 Illness-death model – AIDA-Arm

Im Patientenkollektiv des Standardarms wurden Todesfälle nach Krankheitsprogression verzeichnet, jedoch war eine Berechnung der Überlebenswahrscheinlichkeit unter Therapie mit der entsprechenden Übergangsmatrix aufgrund fehlender Patientendaten nicht möglich.
Somit wurde ebenfalls die vereinfachte Version der Übergangsmatrix eingesetzt.

Die Zahl der Studienteilnehmer im AIDA-Arm betrug vor Beginn der Induktionstherapie n = 137, n = 8 Patienten verstarben.
Es wurde ein semi-Markov Modell mit den zwei Stadien ‚unter Therapie' und ‚Tod' verwendet, um die wahrscheinlichen mittleren Verweildauern in den Stadien sowie anschließend mittlere Überlebenszeit, QALYs und ICER zu bestimmen.
Somit ergaben sich folgende Übergangsmatrizen:

Tabelle 22: Übergangsmatrix 4, vereinfachte Originalmatrix für den Zustand ‚unter Therapie'
x: eingetretene Transition

	unter Therapie	**Tod**
unter Therapie	-	x
Tod	-	-

Tabelle 23: Übergangsmatrix 5, vereinfachte Originalmatrix für den Zustand ‚unter Therapie' bezogen auf das Patientenkollektiv im AIDA-Arm (n = 137), Behandlung bei akuter Promyelozytenleukämie in Deutschland (n = 31) und Italien (n = 106) innerhalb der APL0406-Studie (Behandlungszeitraum 2008 – 2014)

	unter Therapie	**Tod**	**kein Event**	**Gesamt**
unter Therapie	0	8	129	137
Tod	0	0	8	8

Nach Anwendung der Trapez-Regel beträgt die geschätzte mittlere Überlebenszeit eines Patienten unter Therapie mit initial progressionsfreiem Krankheitsverlauf **46,34 Monate** im AIDA-Arm. Die diskontierte mittlere Überlebenszeit im AIDA-Arm beträgt **22,90 Monate** (1,91 Jahre), so dass bei Gesamttherapiekosten in Höhe von **59.642,62 €** pro Monat gewonnenem Überleben **2604,62 €** (31.255,44 € pro gewonnenem Lebensjahr) anfallen.

3.9.3 Qualitätskorrigierte Lebensjahre

Die qualitätskorrigierten Lebensjahre (QALYs) bildeten den Outcome-Parameter der Kosten-Effektivitäts-Analyse und wurden anhand o. g. Formel $Q = T \times q$ berechnet.

Die diskontierte geschätzte Überlebenszeit in Monaten bildete die Variable T, während für die Variable q der Faktor 0,8, welcher für den Zustand ‚unter Therapie' festgelegt worden war, eingesetzt wurde.
Dieser wurde für die Berechnung der QALYs ausgewählt, da die Kosten-Effektivitäts-Analyse mit der Fragestellung nach qualitätskorrigierten Lebensjahren bei APL-spezifischer medikamentöser Behandlung im Verhältnis zu den therapieassoziierten Kosten durchgeführt wurde.

Somit ergaben sich folgende QALYs (in Monaten) in Prüf- und Standardarm:

QALYs ATO/ATRA-Arm: Q = 23,44 x 0,8
Q = 18,75

QALYs AIDA-Arm: Q = 22,90 x 0,8
Q = 18,32

Die mittlere Anzahl qualitätskorrigierter Lebensjahre unter APL-spezifischer Therapie beträgt in Monaten ausgedrückt **Q = 18,75** (1,56 Jahre) im ATO/ATRA-Arm und **Q = 18,32** (1,53 Jahre) im AIDA-Arm.

Gemessen an der Gesamtsumme pro Therapiearm fallen pro gewonnenem QALY (in Monaten) Kosten von **5014,36 €** (60.268,71 € pro Jahr) im ATO/ATRA-Arm und **3255,77 €** (39.069,24 € pro Jahr) im AIDA-Arm an.

3.9.4 Inkrementelle Kosten-Effektivitäts-Relation

Die ICER bezeichnet den finanziellen Mehraufwand einer Methode pro Einheit des untersuchten Outcomes und stellt den Endpunkt der Kosten-Effektivitäts-Analyse dieser Arbeit dar.

Die Anzahl gewonnener QALYs, welche pro Therapiearm durch den Einsatz des entsprechenden Regimes erzielt werden konnten, wurde dem jeweiligen Betrag der Gesamtkosten anhand einer Formel gegenübergestellt. Die Differenz der Kosten beider Therapiegruppen wurde durch die Differenz der Outcomes dividiert.

Gemäß den Ergebnissen vorheriger Berechnungen ergaben sich folgende Variablen:

C = cost (Kosten)
E = effect (Effekt)

C1 = Gesamtkosten AIDA-Arm: **59.642,62 €**
C0 = Gesamtkosten ATO/ATRA-Arm: **94.019,19 €**

E1 = QALYs AIDA-Arm (in Monaten): **18,32**
E0 = QALYs ATO/ATRA-Arm (in Monaten): **18,75**

Die weitere Berechnung basierte auf folgender Formel:

$$\text{ICER} = \frac{(C1-C0)}{(E1-E0)}$$

$$\text{ICER} = \frac{(59.642{,}62\ € - 94.019{,}19\ €)}{(18{,}32-18{,}75)}$$

$$\text{ICER} = \frac{\text{-}34.376{,}57\ €}{-0{,}43}$$

ICER = 79.945,51 €

Die ICER beläuft sich auf **79.945,51 €**, so dass sich die Annahme ergibt, dass bei Einsatz des neuen Therapieregimes ATO/ATRA bei akuter Promyelozytenleukämie der Gewinn eines QALYs Kosten in Höhe von **79.945,51 €** verursacht.

3.9.5 Zusammengefasste Resultate der Kosten-Effektivitäts-Analyse

Tabelle 24: Zusammengefasste Resultate der Kosten-Effektivitäts-Analyse bezogen auf das Gesamtkollektiv beider Studienarme (N = 266 Patienten,) Behandlung bei akuter Promyelozytenleukämie in Deutschland (n = 66) und Italien (n = 200) innerhalb der APL0406-Studie (Behandlungszeitraum 2008 – 2014)

ATO: Arsentrioxid, ATRA: All-trans-Retinsäure, AIDA: All-trans-Retinsäure/Idarubicin, disk.: diskontiert, QALY: quality-adjusted life year

Variable	ATO/ATRA	AIDA	Inkrement
Ø Überlebenszeit (in Monaten, disk.) unter Therapie	23,44	22,90	0,54
Ø Überlebenszeit (in Jahren, disk.) unter Therapie	1,95	1,91	0,04
Ø QALYs (in Monaten) unter Therapie	18,75	18,32	0,43
Ø QALYs (in Jahren) unter Therapie	1,56	1,53	0,03
Gesamtkosten unter Therapie (€)	94.019,19	59.642,62	34.376,57
Kosten pro gewonnenem Lebensjahr (in Monaten) unter Therapie (€)	4011,06	2604,62	1406,44
Kosten pro gewonnenem Lebensjahr unter Therapie (€)	48.214,97	31.255,44	16.959,53
Kosten pro gewonnenem QALY (in Monaten) unter Therapie (€)	5014,36	3255,77	1758,59
Kosten pro gewonnenem QALY (in Jahren) unter Therapie (€)	60.268,71	39.069,24	21.199,47

4. Diskussion

4.1 ATO/ATRA als Erstlinientherapie bei neu diagnostizierter APL

Die Behandlung der akuten Promyelozytenleukämie war in den vergangenen Jahrzehnten aufgrund der Entdeckung neuer Wirkstoffe und stetigen Weiterentwicklung der Therapieregimes starken Veränderungen unterworfen.

Vor der Einführung hocheffizienter Therapieansätze waren die Heilungsaussichten aufgrund schwerwiegender Blutungskomplikationen mit oftmals tödlichem Verlauf innerhalb kurzer Zeit stark eingeschränkt. [9]

Der entscheidende Durchbruch gelang durch die Etablierung von ATRA, da die bis dahin bereits durch Anwendung von Daunorubicin und Idarubicin verbesserte Prognose aufgrund des neuen Therapiemechanismus auf molekularer Ebene entscheidend beeinflusst wurde.

Studien konnten bei kombinierter medikamentöser Therapie bestehend aus ATRA und Anthrazyklin-basierter Chemotherapie eine Verbesserung langfristiger Überlebensraten auf über 90 % sowie eine geringere Rezidivwahrscheinlichkeit belegen. [81] Ebenso führte die Möglichkeit einer risikoadaptierten Therapie mit verringerter Intensität der Chemotherapie im Vergleich zur vormals eingesetzten alleinigen Therapie mit Anthrazyklinen zu vielfachem Einsatz der Kombinationstherapie. Somit wurde das als AIDA2000 bezeichnete Schema lange Zeit als wirkungsvolle Standardtherapie der APL angesehen. [79] [15]

Neue, chemotherapiefreie Regimes wie das im Rahmen der APL0406-Studie angewendete ATO/ATRA-Schema brachten eine weitere entscheidende Neuerung in der Therapie der APL. [15]

Nachdem bereits in Pilotstudien der Einsatz von Arsentrioxid als Co-Therapeutikum von ATRA untersucht worden war, konnten zwei große randomisierte Studien die Effektivität einer solchen Therapie bestätigen und die Entwicklung eines chemotherapiefreien Regimes als Primärtherapie ausgewählter Risikogruppen begünstigen.

Die Studienergebnisse dokumentierten weitere Steigerungen hinsichtlich Remissionsinduktion und langfristigem Gesamtüberleben bei gleichzeitigem Ausbleiben therapie-assoziierter hämatologischer Neoplasien. [29] [72] [70]

Trotz aller Fortschritte und Prognoseverbesserungen für Patienten mit APL bleibt die beständig hohe Inzidenz für das Auftreten von Frühtodesfällen hervorgerufen durch die initial im Vordergrund stehende Koagulopathie, eine der wichtigsten Herausforderungen bei der Anwendung neuer Therapieregimes. [58]

Aktuelle Forschungsergebnisse belegen im Hinblick auf die Überlegenheit im Verhältnis zu ATRA und Chemotherapie übereinstimmend die zentrale Rolle des chemotherapiefreien Regimes bestehend aus ATRA und ATO als neue Standardtherapie bei Patienten mit neu diagnostizierter APL und Standardrisiko. Die Notwendigkeit weiterer Untersuchungen in anderen Risikogruppen sowie die Berücksichtigung des gleichbleibend signifikanten Risikos für Frühtodesfälle wird jedoch ebenfalls verdeutlicht.
Eine Entscheidung bezüglich ATO/ATRA als bevorzugter Therapie in entsprechenden Risikogruppen wurde bereits in den USA und Kanada getroffen. [70] [85] [66] [15]
In europäischen Ländern lag zunächst lediglich eine Zulassungsempfehlung (positive opinion) für eine ATO-haltige Erstlinientherapie vonseiten der europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) bzw. deren wissenschaftlichem Gremium vor. Die endgültige Zulassung des chemotherapiefreien Regimes als Erstlinientherapie bei neu diagnostizierter APL erfolgte schließlich Ende des Jahres 2016. [30]

4.2 Diskussion von Wirksamkeit und Nebenwirkungen

Neue Therapieansätze bei akuter Promyelozytenleukämie, wie die Kombination aus ATO und ATRA, wurden in den vergangenen Jahren in diversen klinischen Studien auf ihre Wirksamkeit, jedoch ebenfalls in Bezug auf mögliche Nebenwirkungen eingehend untersucht. [11] [70]
Erste Ergebnisse der APL0406-Studie demonstrierten die Nicht-Unterlegenheit des chemotherapiefreien Regimes im Vergleich mit der vorherigen Standardtherapie (ATRA/Idarubicin) bei 156 Patienten mit Standardrisiko-APL.
Die Wirksamkeit von ATO/ATRA wurde insbesondere durch ein ereignisfreies 2-Jahres-Überleben von 97 % (vs. 86 % im AIDA-Arm), einen Anstieg der Remissionsraten auf 100 % (vs. 95 % im AIDA-Arm) sowie eine kumulative

2-Jahres-Inzidenz für Rezidive von 1 % (verglichen mit 6 % im Standardarm) bestätigt. Hinsichtlich der hämatologischen Toxizität zeigten sich ebenfalls Resultate zugunsten des neuen Therapieschemas, da dieses mit einem geringeren Risiko für Neutropenien und Thrombozytopenien sowie einem verminderten Auftreten von Fieber und Infektionen in Induktion und Konsolidierung einherging.
Im Gegensatz dazu wurden bei Anwendung der ATO/ATRA-Therapie vermehrt hepatotoxische Effekte in Induktions- oder Konsolidierungstherapie (63 % im ATO/ATRA-Arm vs. 6 % im AIDA-Arm) sowie QT-Zeit-Verlängerungen beobachtet (16 % vs. 0 %).
Trotz der aufgetretenen Nebenwirkungen konnte die Studie die Wirksamkeit der neuen Therapie belegen. Nach erfolgreicher Durchführung wurden insbesondere die positiven Auswirkungen auf das ereignisfreie 2-Jahres-Überleben aufgrund des überschaubareren Nebenwirkungsprofils diskutiert. [57]
Für eine finale Beurteilung der Wirksamkeit der Kombinationstherapie von ATO und ATRA und die Empfehlung zur Etablierung als Primärtherapie bei neu diagnostizierter APL mit Standardrisiko wurde diese im Kontext eines erweiterten Patientenkollektivs (n = 266) und nach verlängertem Beobachtungszeitraum von 50 Monaten erneut bewertet.

Im Einklang mit den ersten Beobachtungen der Studie wurden bei Anwendung des chemotherapiefreien Regimes geringere Raten hämatologischer Nebenwirkungen wie Neutropenie und Zytopenie beobachtet, jedoch traten wiederum temporäre Funktionsstörungen der Leber sowie QT-Zeit-Verlängerungen auf.
Dennoch stimmten die Ergebnisse mit den initialen Resultaten überein, was anhand des ereignisfreien Überlebens nach 50 Monaten verdeutlicht wurde, welches einen signifikanten Unterschied (97,3 % im ATO/ATRA-Arm vs. 80 % im AIDA-Arm) zwischen beiden Studiengruppen ergab. Bezogen auf den sekundären Endpunkt ‚Lebensqualität' manifestierte sich die Wirksamkeit der ATO-haltigen Therapie hauptsächlich in einer geringer ausgeprägten therapiebedingten Müdigkeit als bei Anwendung der bisherigen Standardtherapie. [70]

Eine zweite große randomisierte Studie aus Großbritannien (AML17) beschrieb ähnliche Ergebnisse und konnte ebenfalls günstige Auswirkungen eines Therapieansatzes bestehend aus ATO und ATRA belegen.
Einen wesentlichen Unterschied zu der zuvor beschriebenen Studie stellte jedoch der Einschluss von Patienten der Hochrisikogruppe dar. Die positiven Effekte des ATO/ATRA-Schemas konnten zwar auch in dem entsprechend anders zusammengesetzten Patientenkollektiv der Studie nachgewiesen werden, bedürfen aber weiterer Untersuchungen, da eventuell das leicht veränderte Therapieprotokoll mit Anwendung von Gemtuzumab und Ozogamicin Einfluss auf die Wirksamkeit bei Hochrisiko-Patienten hatte. [11]
Insgesamt überwiegen trotz relevanter Nebenwirkungen in Form von Hepatotoxizität und QT-Zeit-Verlängerungen die positiven Aspekte einer chemotherapiefreien Behandlung bei APL hinsichtlich Therapieansprechen, Gesamtüberleben und Rezidivwahrscheinlichkeit, insbesondere bei langfristiger Betrachtung. Verglichen mit dem bisherigen Standardregime sind vor allem die bessere Verträglichkeit in Bezug auf die Hämatotoxizität sowie das verringerte Risiko einer therapieassoziierten sekundären Neoplasie entscheidende Faktoren zugunsten des ATO/ATRA-Schemas. [70] [25]

4.3 Limitation der Kosten-Effektivitäts-Analyse

Die in dieser Arbeit durchgeführte Analyse mit dem Ziel der Beurteilung der Kosteneffektivität einer Therapie mit ATO und ATRA bildet die entstehenden Kosten bei protokollgemäßer Durchführung der verglichenen Therapieschemata ab.
Die anfallenden Kosten für ambulant verabreichte Medikamente der Konsolidierungstherapie sowie für Medikamente der Erhaltungstherapie wurden gemäß einer gemittelten Körperoberfläche und der laut Studienprotokoll geplanten Dosierung berechnet, so dass individuelle Dosisabweichungen nicht berücksichtigt wurden. Zudem handelt es sich bei den in die Gesamtkostenaufstellung einbezogenen Einzelbeträgen stets um gemittelte Werte, so dass mögliche Abweichungen und im Einzelfall resultierende höhere oder niedrige Gesamtkosten nicht reflektiert werden.
Eine weitere Limitation der Analyse ergab sich durch lückenhaft ausgefüllte CRFs, welche zu Fehlwerten führten.

4.4 Diskussion der Kosteneffektivität

4.4.1 Inkrementelle Kosten-Effektivitäts-Relation

Im Kontext der hohen Effektivität einer Therapie mit ATO/ATRA bei neu diagnostizierter APL mit Standardrisiko ist eine Untersuchung unter ökonomischen Aspekten von großer Bedeutung. Insbesondere die strengen Vorgaben zur Einhaltung der Wirtschaftlichkeit bei der Anwendung medizinischer Behandlungen erfordern die Durchführung ökonomischer Evaluationen vor standardmäßiger Einführung neuer Methoden. [38]

Vor allem das Konzept des ‚willingness-to-pay-threshold' (Schwellenwert der Zahlungsbereitschaft) kommt bei kostenintensiven Therapiemethoden zum Einsatz und kennzeichnet mögliche Obergrenzen bei der Kostenübernahme von Behandlungen. Als Maß wird oftmals die ICER herangezogen, um zwei Methoden, deren Wirksamkeit und eventuelle Unterschiede bezüglich des finanziellen Aufwands einzuschätzen und entsprechende Entscheidungen über die Kosteneffektivität zu treffen. [12]

Im Rahmen der in dieser Arbeit behandelten Studie erfolgte ein Vergleich zwischen dem Therapieansatz mit ATO und ATRA als First-Line-Therapie bei neu diagnostizierter APL mit Standardrisiko und dem bisher eingesetzten Regime aus ATRA und Chemotherapie.

Die entsprechende Kosten-Effektivitäts-Analyse ergab Gesamttherapiekosten von 94.019,19 € bzw. 59.642,62 € für eine Therapie mit ATO/ATRA, verglichen mit dem zuvor als Standard geltenden AIDA2000-Schema sowie eine ICER von 79.945,51 € pro zusätzlichem QALY. Das Inkrement des Outcomes betrug 0,43 QALYs im ATO/ATRA-Arm.

Alle Beträge beziehen sich auf die Perspektive des deutschen Gesundheitssystems bzw. der Krankenkassen als Kostenträger medizinischer Leistungen in Deutschland.

Die Recherche zu derartigen Analysen im Kontext anderer Gesundheitssysteme, wie sie in Italien, den USA und Kanada durchgeführt wurden, ergab eine verhältnismäßig hohe ICER in Deutschland. Ein direkter Vergleich ist dabei nur mit den Analysen aus Kanada und den USA möglich, da dort ebenfalls die ICER bestimmt wurde. Die in Italien durchgeführte Studie beinhaltete nur die Einschätzung der Auswirkungen des ATO/ATRA-Schemas auf den

Staatshaushalt, so dass die Ergebnisse nicht als Anhaltspunkt bezüglich der ICER herangezogen werden können. [92] [50] [47]

Eine erste Studie dieser Art wurde im Jahr 2014 publiziert und stellte die Resultate einer Kosten-Effektivitäts-Analyse an einem Patientenkollektiv in Kanada dar. Der Aufbau der Studie wich aufgrund leichter Veränderungen innerhalb des Markov-Modells, der Berücksichtigung indirekter Kosten wie Produktivitätsausfällen und einer zweifachen Kostenanalyse, sowohl aus Sicht des Staates als auch aus Sicht des Steuerzahlers, von der Kosten-Effektivitäts-Analyse dieser Arbeit ab. Darüber hinaus wurde der Einsatz der Erhaltungstherapie im Standardarm nur in einer komplementären Analyse und nicht im Rahmen der zentralen Kosten-Effektivitäts-Analyse berücksichtigt, so dass die Ergebnisse der Studie nur eingeschränkt für einen direkten Vergleich zu der hier durchgeführten Analyse verwertbar waren.
Dennoch bestand eine partielle Übereinstimmung hinsichtlich der Ergebnisse zwischen beiden Studien mit Gesamtkosten in Höhe von 145.962 CAD$ (~ 104.500 €) bzw. 73.768 CAD$ (~ 52.813 €) für die Therapie im Prüf- bzw. Standardarm und einer ICER von 50.193 CAD$ (~ 35.665 €), jeweils betrachtet aus der Perspektive des kanadischen Gesundheitsministeriums. Aufgrund eines höheren Inkrements hinsichtlich der gewonnenen QALYs bei einer Therapie mit ATO und ATRA von 1,44 (vs. 0,43 in der deutschen Studie) fiel die ICER entsprechend geringer aus.
Die komplementäre Analyse mit Einschluss der Erhaltungstherapie im AIDA-Arm ergab eine ICER in Höhe von 38.954 CAD$/QALY (~ 27.540 €/QALY) für einen Einsatz des ATO/ATRA-Schemas verglichen mit dem Standardregime, betrachtet aus der Perspektive des kanadischen Gesundheitsministeriums. Ursache für die verringerte ICER war ein Anstieg der Kosten im Standardarm um 16.165 CAD$ (~ 11.429 €). [50] Insgesamt ist die ICER der komplementären Analyse aufgrund der Übereinstimmung der zugrundeliegenden Therapieprotokolle besser mit der ICER dieser Arbeit vergleichbar als das Ergebnis der Hauptanalyse.
Die Resultate einer in den USA durchgeführten Studie mit ähnlichem Aufbau wie der hier behandelten zur Evaluation der Kosteneffektivität von ATO/ATRA als Erstlinientherapie zeigten eine begrenzte Konformität mit den Ergebnissen bei Behandlung im deutschen und kanadischen Gesundheitssystem.

Die Gesamtkosten der Therapie in den USA beliefen sich auf 136.170 $ (~ 128.064 €) bzw. 101.396 $ (~ 95.360 €) im Prüf- bzw. Standardarm und 5.614 $ (~ 5280 €) bezogen auf die ICER. Ein auffälliges Merkmal dieser Studie war die verhältnismäßig große Differenz gewonnener QALYs zwischen den beiden Therapiearmen, welche sich bei ähnlichem Inkrement bezogen auf die Gesamttherapiekosten auf die Höhe der ICER auswirkte. Diese lag mit einem Betrag von 5.614 $ (~ 5280 €) weit unter der für das deutsche Gesundheitssystem berechneten ICER von 79.945,51 €. Im direkten Vergleich ergab sich in der vorliegenden Arbeit ein Verhältnis von 34.376,57 € (Inkrement der Gesamtkosten bei Therapie im ATO/ATRA-Arm) zu 0,43 gewonnenen QALYs. Die amerikanische Studie verwendete Werte von 34.773 $ (~ 32.703 €) und 6,19 für das Inkrement der Gesamtkosten bzw. die gewonnenen QALYs bei ATO/ATRA als First-Line-Therapie. [92]
Die starke Zunahme gewonnener QALYs bei Anwendung der Prüftherapie in der amerikanischen Studie und die daraus resultierenden Auswirkungen auf die ICER müssen bei Vergleich und Bewertung der Ergebnisse der drei Studien beachtet werden.

Nach eingehender Betrachtung der Kosten-Effektivitäts-Analysen zu einer chemotherapiefreien Behandlung mit ATO/ATRA verglichen mit dem Standardschema bei neu diagnostizierter APL mit Standardrisiko in drei verschiedenen Gesundheitssystemen zeigt sich in Deutschland eine deutlich höhere ICER als in den USA (79.945,51 €/QALY vs. 5.614 $/QALY (~ 5280 €/QALY)), mit einem mittleren Wert in Kanada (50.193 CAD$/QALY (~ 35.665 €/QALY)) bzw. 38.954 CAD$/QALY (~ 27.540 €/QALY)). Insgesamt belegen alle Studien, einschließlich der Analyse zu entstandenen Nettokosten bei Behandlung in Italien, übereinstimmend einen finanziellen Mehraufwand durch Anwendung des ATO/ATRA-Schemas verglichen mit dem Standardregime bestehend aus ATRA und Chemotherapie. Gleichzeitig konnte in drei Studien ein verbessertes Outcome unterschiedlichen Ausmaßes, gemessen in qualitätskorrigierten Lebensjahren, nachgewiesen werden. [92] [50] [47]
Die Beurteilung der Kosteneffektivität sollte im Kontext der Zahlungsbereitschaft des jeweiligen Landes unter Berücksichtigung von Kosten, Wirksamkeit und Erreichbarkeit vergleichbarer Therapiealternativen stattfinden.

4.4.2 Schwellenwert der Zahlungsbereitschaft

Die Kosteneffektivität einer Methode wird anhand der Höhe ihrer ICER, in dieser Arbeit definiert als Betrag pro zusätzlichem QALY, gemessen an einer Vergleichsmethode und dem sog. ‚willingness-to-pay-threshold' (Schwellenwert der Zahlungsbereitschaft) beurteilt.

Dieser stellt eine Obergrenze bezogen auf die ICER dar, bis zu welcher eine Therapie oder Intervention als kosteneffektiv gilt und somit vom Kostenträger übernommen wird. Bislang gibt es keinen international einheitlichen Betrag, der diese Grenze markiert, so dass vielfach länderabhängige Intervalle zum Tragen kommen. Somit muss die ICER einer Methode vor dem Hintergrund des jeweils betroffenen Gesundheitssystems bzw. der finanziell verantwortlichen Partei eingeordnet werden.

Die Einschätzung der ökonomischen Belastung durch Einsatz einer neuen Therapie ist besonders aufgrund der eingeschränkten Verfügbarkeit finanzieller Ressourcen von Krankenkassen und weiteren Leistungsträgern sowie strenger Auflagen zur Einhaltung wirtschaftlicher Grundsätze bei der Verteilung von Gesundheitsgütern von Bedeutung. [12]

Einige Länder, darunter die USA und Kanada, haben derartige Intervalle für die Zahlungsbereitschaft aus Sicht des Kostenträgers, welche vor Einführung neuer Methoden als Orientierung verwendet werden bereits festgelegt. Die Höhe der Beträge bis zu denen eine Behandlung oder Intervention als kosteneffektiv gilt liegt bei 50.000 $ – 150.000 $ (~ 48.000 € – 143.000 €) in den Vereinigten Staaten und zwischen 20.000 CAD$ und 100.000 CAD$ (~ 14.000 € – 72.000 €) in Kanada. Der jeweilige Betrag stellt jedoch keine strenge Richtlinie dar, da auch neue Methoden mit einer höheren ICER in begründeten Fällen bezahlt werden. [92] [52] Diese gelten jedoch als wenig kosteneffektiv, werden teilweise als Ressourcenverschwendung bezeichnet und erfordern in jedem Fall einen Benefit bezüglich des Outcomes im Gegensatz zu einer vergleichbaren Methode, um den Einsatz trotz Überschreitung des Grenzwertes zu rechtfertigen.

Behandlungen, deren ICER die Untergrenze des Intervalls unterschreiten werden hingegen als hochgradig kosteneffektiv bezeichnet, während eine ICER innerhalb der Grenzen des Intervalls als angemessener Einsatz von Ressourcen gilt. [12]

Die Höhe der ICER bei einer Erstlinientherapie der neu diagnostizierten APL mit ATO/ATRA in den USA und Kanada führt bei Betrachtung der genannten Intervalle bezüglich einer Limitierung der Zahlungsbereitschaft zu der Annahme, dass in beiden Ländern der Einsatz des chemotherapiefreien Regimes im Vergleich zum Standardregime kosteneffektiv ist. [92] [50]
In Deutschland wurde bislang kein Schwellenwert der Zahlungsbereitschaft definiert, welcher festlegt wie viel der Gewinn eines zusätzlichen QALYs kosten darf, damit eine neue Methode flächendeckend eingesetzt wird.
Bisherige Studien mit Kosten-Effektivitäts-Analysen bestimmten daher oftmals eine hypothetische Obergrenze in Höhe von 50.000 € – 80.000 € pro gewonnenem QALY für die Bewertung der Kosteneffektivität, betrachtet aus der Perspektive des deutschen Gesundheitssystems. [45] [61] Diese Beträge orientieren sich an Schwellenwerten anderer europäischer Staaten wie dem in Großbritannien vom National Institute for Health and Care Excellence (NICE) vorgeschriebenen Betrag. Definiert als maximaler Schwellenwert der Zahlungsbereitschaft in Höhe von 30.000 £ (~ 36.000 €, Intervall: 20.000 £ – 30.000 £ (~ 24.000 € – 36.000 €)) wird er bei der Entscheidung über den Einsatz neuer Methoden in konsequenter Weise eingesetzt. [65] Andere europäische Staaten wie Schweden und die Niederlande empfehlen höhere Schwellenwerte von 57.000 € bzw. 80.000 €, welche aber ähnlich dem Vorgehen in den USA und Kanada nicht immer streng eingehalten werden. [77] [7]

Insgesamt wird die Festlegung finanzieller Obergrenzen bei der Kostenübernahme medizinischer Behandlungen aufgrund der unterschiedlichen Sichtweisen von Gesellschaft und Staat bzw. Kostenträgern kontrovers diskutiert. Die Diskrepanz zwischen der Gesellschaft, welche laut Studien oftmals den Wert eines QALYs und die dafür einsetzbare Obergrenze finanzieller Mittel höher einschätzt als die zur Verfügung stehenden Ressourcen, und dem jeweiligen Kostenträger mit der Verpflichtung zu wirtschaftlicher Ressourcenverteilung bedarf einer Einigung, um einen Schwellenwert der Zahlungsbereitschaft zu etablieren, der beide Parteien ausreichend berücksichtigt. [95]

In Deutschland entscheidet momentan der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA), ohne explizit festgelegten Schwellenwert der Zahlungsbereitschaft, über den Einsatz neuer Methoden bzw. deren Kosteneffektivität sowie die Kostenübernahme. In Zusammenarbeit mit dem Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) werden neu zugelassene Arzneimittel und Interventionen auf ihren Nutzen sowie die Wirtschaftlichkeit untersucht und nach Ermessen des G-BA in den Leistungskatalog der gesetzlichen Krankenkassen aufgenommen. [63] Die Abrechnung der entsprechenden Leistung erfolgt anschließend anhand des G-DRG-Systems.
Die ermittelte ICER von 79.945,51 € pro zusätzlichem QALY bei Anwendung des chemotherapiefreien ATO/ATRA-Regimes in Deutschland übersteigt die Schwellenwerte einiger anderer europäischer Staaten und würde insbesondere in Großbritannien nicht als kosteneffektiv bewertet werden.
Bezogen auf die bereits durchgeführten Kosten-Effektivitäts-Analysen zu diesem Therapieansatz, welche beide anhand ähnlicher Gesamttherapiekosten in Kombination mit höheren Schwellenwerten der Zahlungsbereitschaft in den betreffenden Ländern die Kosteneffektivität des ATO/ATRA-Schemas nachweisen konnten, ist die Schlussfolgerung eine andere. Gemessen an Schwellenwerten aus den USA und Kanada sowie den Niederlanden, als Maßstab europäischer Gesundheitssysteme, kann der Einsatz von ATO und ATRA als Erstlinientherapie bei neu diagnostizierter APL mit Standardrisiko als kosteneffektiv gegenüber der bisherigen Standardtherapie mit ATRA und Idarubicin beurteilt werden.

In jedem Fall stellen die Ergebnisse der Analyse dieser Arbeit eine valide Basis für die Abschätzung der klinischen und ökonomischen Auswirkungen einer chemotherapiefreien Behandlung der APL dar und bilden eine Referenz für die Entscheidung des G-BA über die Erstattung durch die Krankenkassen und die Integration von ATO/ATRA in das deutsche DRG-System.

4.5 Aussicht

Die vielversprechenden Ergebnisse der APL0406-Studie zu einem Einsatz des ATO/ATRA-Regimes bei neu diagnostizierter APL beziehen sich aufgrund des ausgewählten Patientenkollektivs ausschließlich auf Standardrisiko-Fälle. Weitere Studien wie die in Großbritannien durchgeführte AML17-Studie schlossen zusätzlich eine vergleichsweise kleine Anzahl von Patienten mit einer Hochrisiko-APL in die Studienpopulation ein. Aufgrund der Resultate dieser Untersuchung wird ein positiver Effekt des chemotherapiefreien Ansatzes im Vergleich zum bisherigen Standardschema auch bei Patienten mit hohem Risiko angedeutet, erfordert aber die Durchführung weiterer Studien mit größerem Patientenkollektiv und längeren Beobachtungszeiträumen. [11] [70]

Des Weiteren wird die Interpretation bisheriger Ergebnisse aufgrund geringfügiger Unterschiede im Studienprotokoll bezogen auf Zusammensetzung und Dosierung der Medikamente zwischen den Risikogruppen erschwert. Auch für Patienten mit Standardrisiko gibt es bislang kein einheitliches Schema, so dass die Optimierung hinsichtlich Abfolge und Dosierung bei Behandlung mit ATO und ATRA weiterhin Gegenstand der Forschung bleiben sollte.

Neben den genannten ist außerdem die Rolle von ATO/ATRA bei der Behandlung von älteren Patienten und Kindern, welche bislang die Einschlusskriterien großer Studien nicht erfüllten, ein wichtiger Aspekt bei der Planung und Durchführung zukünftiger Untersuchungen. [57] [59]

Die Behandlung mit ATO und ATRA bei APL beinhaltet zumeist die Gabe von Arsentrioxid in intravenöser Form. Positive Effekte einer Oralisierung von ATO wie vergleichbare Wirksamkeit bei gleichzeitig verbessertem Risiko für kardiale Nebenwirkungen, geringeren Therapiekosten sowie höherem Komfort für den Patienten wurden bereits in einzelnen Fallberichten und Analysen beschrieben. [33]

In Zusammenhang mit den signifikanten Fortschritten bei der Entwicklung neuer Strategien zur Behandlung der APL erscheint die systematische Durchführung größerer Studien zur Integration von oralem ATO in die klinische Anwendung notwendig und sinnvoll. [94] [15]

Ein wichtiger Faktor bei der Etablierung neuer Therapien ist der damit verbundene Einfluss auf die Lebensqualität, da die Compliance und infolgedessen der Therapieerfolg aufgrund eines entsprechend ungünstigen Nebenwirkungsprofils signifikant eingeschränkt werden können.

Untersuchungen im Rahmen der APL0406-Studie zu Unterschieden hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Anwendung des ATO/ATRA- bzw. ATRA/Idarubicin-Schemas ergaben ein signifikant geringeres Auftreten klinisch relevanter Fatigue nach der Induktionstherapie im Prüfarm.

Während dies auch bezogen auf ein größeres Patientenkollektiv bestätigt werden konnte, sind weitere Studien geplant, um eine genauere Einschätzung der langfristigen Auswirkungen auf die Lebensqualität bei Behandlung mit dem ATO/ATRA-Schema zu ermöglichen. [25] [70]

5. Zusammenfassung

Die Therapie der akuten Promyelozytenleukämie (APL) wurde in den vergangenen Jahrzehnten stetig weiterentwickelt, so dass die langjährige Standardtherapie aus All-Trans-Retinsäure (ATRA) und Anthrazyklin-haltiger Chemotherapie zunehmend durch neue, hocheffektive Therapieansätze wie dem Arsentrioxid (ATO)/ATRA-Schema abgelöst wird. Dieses hat Ende des Jahres 2016 bereits die Zulassung zum Einsatz als Erstlinientherapie bei neu diagnostizierter APL mit Standardrisiko durch die europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) erhalten.

Die Beurteilung der ökonomischen Relevanz solcher neuen Therapien ist aufgrund begrenzter Budgets vonseiten der Kostenträger sowie der Notwendigkeit des wirtschaftlichen Einsatzes von Ressourcen von großer Bedeutung. In dieser Arbeit wurde eine ökonomische Evaluation in Form einer Kosten-Effektivitäts-Analyse zur Anwendung des ATO/ATRA-Schemas verglichen mit dem Standardschema bei neu diagnostizierter APL durchgeführt. Ziel der Analyse stellte die Einschätzung der Kosteneffektivität anhand der inkrementellen Kosten-Effektivitäts-Relation (incremental cost-effectiveness ratio, ICER) dar, welche den finanziellen Mehraufwand pro Einheit eines definierten Outcomes bei Anwendung einer Methode gemessen an einer vergleichbaren Methode ausdrückt.

Die zugrundeliegende Studie APL0406, eine Nichtunterlegenheitsstudie zur Wirksamkeit von ATO/ATRA bei neu diagnostizierter APL mit Standardrisiko, schloss insgesamt 266 Patienten ein, wovon 66 Patienten in Deutschland behandelt wurden (35 im Prüfarm mit ATO/ATRA und 31 im Standardarm (ATRA/Chemotherapie)).

Patienten im Prüfarm erhielten während der Induktionstherapie ATO und ATRA bis zum Erreichen der kompletten hämatologischen Remission (CR), gefolgt von vier ATO-haltigen Konsolidierungszyklen. Die Induktionstherapie bei Anwendung der Standardtherapie beinhaltete die Komponenten ATRA und Idarubicin und wurde ebenfalls bis zum Einsetzen der CR durchgeführt. Anschließend erfolgte die Gabe von drei verschiedenen Konsolidierungszyklen (ATRA/Idarubicin, ATRA/Mitoxantrone (MTZ) und ATRA/Idarubicin) sowie einer 2-jährigen Erhaltungstherapie mit 6-Mercaptopurin (6-MP), Methotrexat (MTX) und ATRA.

In der Induktionstherapie traten beim Patientenkollektiv des Standardarms mehr schwere Nebenwirkungen auf, welche zu einem signifikant höheren Bedarf an

kostenverursachenden Thrombozytenkonzentraten ($p < 0,001$) führten. Zusätzlich konnte ein höheres Rezidivrisiko für diese Studiengruppe beobachtet werden.

Die entstandenen Kosten für stationäre und ambulante Therapieabschnitte wurden für jeden in Deutschland therapierten Studienteilnehmer separat kalkuliert. Stationäre Aufenthalte wurden anhand des German refined diagnosis-related groups-Systems (G-DRG-System) 2016 mithilfe des DRG-Groupers der DRG Research Group der Universität Münster abgerechnet. Die DRG-Erlöse für stationäre Aufenthalte der Induktionstherapie beliefen sich in beiden Therapiegruppen auf 12.845,77 € (Median), im Prüfarm fielen zusätzlich Entgelte für ATO an, welche zwischen 4617,00 € und 36.012,60 € variierten. Bei der Abrechnung tagesklinischer Therapieabschnitte in Konsolidierungs- und Erhaltungstherapie wurden Ambulanzpauschalen und Kosten für Verbrauchsmaterialien sowie ambulant verabreichte Medikamente in die Kalkulation einbezogen. Die Gesamtkosten betrugen bei protokollgemäßer Durchführung der Therapie einschließlich Kosten für die Behandlung eines möglichen Rezidivs 94.019,19 € im ATO/ATRA-Arm bzw. 59.642,62 € im Standardarm. Das Outcome war definiert als qualitätskorrigierte Lebensjahre (quality-adjusted life years, QALYs) unter Therapie und basierte auf Überlebensdaten des Gesamtkollektivs der APL0406-Studie. Anhand eines semi-Markov Mehrstadien-Modells wurden geschätzte mittlere Überlebenszeiten ermittelt und anschließend in qualitätskorrigierte Lebensjahre umgerechnet. Diese betrugen 18,75 Monate bzw. 1,56 Jahre und 18,32 Monate bzw. 1,53 Jahre im Prüf- und Standardarm. Somit fielen Kosten in Höhe von 48.214,97 € bzw. 31.255,44 € pro gewonnenem Lebensjahr und 60.268,71 € bzw. 39.069,24 € pro gewonnenem QALY, jeweils bezogen auf Prüf- und Standardarm an. Das Inkrement der QALYs (0,43) ergab in Relation zum Inkrement der Gesamtkosten von 34.376,57 € eine inkrementelle Kosten-Effektivitäts-Relation von 79.945,51 €.

Zusammengefasst verursacht der Gewinn eines zusätzlichen QALYs unter ATO/ATRA-Therapie bei APL Kosten in Höhe von 79.945,51 € verglichen mit einer chemotherapiehaltigen Behandlung. Die Daten dieser Analyse stellen eine valide Basis für die Abschätzung der klinischen und ökonomischen Auswirkungen einer chemotherapiefreien Erstlinientherapie bei neu diagnostizierter akuter Promyelozytenleukämie mit Standardrisiko dar und bilden eine Referenz für die Integration einer ATO-haltigen Therapie in das deutsche DRG-System.

6. Literaturverzeichnis

1. Abaza Y, Kantarjian H, Garcia-Manero G, Estey E, Borthakur G, Jabbour E, Faderl S, O'Brien S, Wierda W, Pierce S, Brandt M, McCue D, Luthra R, Patel K, Kornblau S, Kadia T, Daver N, DiNardo C, Jain N, Verstovsek S, Ferrajoli A, Andreeff M, Konopleva M, Estrov Z, Foudray M, McCue D, Cortes J, Ravandi F: Long-term outcome of acute promyelocytic leukemia treated with all-trans-retinoic acid, arsenic trioxide, and gemtuzumab. Blood, 129: 1275-1283 (2017)

2. Adams J, Nassiri M: Acute Promyelocytic Leukemia: A Review and Discussion of Variant Translocations. Archives of Pathology & Laboratory Medicine, 139: 1308-1313 (2015)

3. Antman K H: Introduction: the history of arsenic trioxide in cancer therapy. The Oncologist, 6 Suppl 2: 1-2 (2001)

4. Arber D A, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz M J, Le Beau M M, Bloomfield C D, Cazzola M, Vardiman J W: The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood, 127: 2391-2405 (2016)

5. Auerbach, Holger: Gesundheitsökonomische Evaluation eines Telemedizin-systems für die präklinische Notfallrettung bei Verkehrsunfällen in Deutschland. Med Dissertation, Medizinische Fakultät der Charité – Universitätsmedizin Berlin (2006)

6. Barragan E, Montesinos P, Camos M, Gonzalez M, Calasanz M J, Roman-Gomez J, Gomez-Casares M T, Ayala R, Lopez J, Fuster O, Colomer D, Chillon C, Larrayoz M J, Sanchez-Godoy P, Gonzalez-Campos J, Manso F, Amador M L, Vellenga E, Lowenberg B, Sanz M A, PETHEMA, HOVON Groups: Prognostic value of *FLT3* mutations in patients with acute promyelocytic leukemia treated with all-trans retinoic acid and anthracycline monochemotherapy. Haematologica, 96: 1470-1477 (2011)

7. Bobinac A, Van Exel N J, Rutten F F, Brouwer W B: Willingness to pay for a quality-adjusted life-year: the individual perspective. Value in health: the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research, 13: 1046-1055 (2010)

8. Boland M R, Tsiachristas A, Kruis A L, Chavannes N H, Rutten-van Molken M P: The health economic impact of disease management programs for COPD: a systematic literature review and meta-analysis. BMC Pulmonary Medicine, 13: 40-2466-13-40 (2013)

9. Breen K A, Grimwade D, Hunt B J: The pathogenesis and management of the coagulopathy of acute promyelocytic leukaemia. British Journal of Haematology, 156: 24-36 (2012)

10. Bunzemeier H, Roeder N: DRG Research Group: Webgrouper. (2015) (einsehbar unter: http://drg.uni-muenster.de/index.php?option=com_webgrouper&view=webgrouper&Itemid=112, aufgerufen am 10.11.2016)

11. Burnett A K, Russell N H, Hills R K, Bowen D, Kell J, Knapper S, Morgan Y G, Lok J, Grech A, Jones G, Khwaja A, Friis L, McMullin M F, Hunter A, Clark R E, Grimwade D, UK National Cancer Research Institute Acute Myeloid Leukaemia Working Group: Arsenic trioxide and all-trans retinoic acid treatment for acute promyelocytic leukaemia in all risk groups (AML17): results of a randomised, controlled, phase 3 trial. The Lancet.Oncology, 16: 1295-1305 (2015)

12. Cape J D, Beca J M, Hoch J S: Introduction to cost-effectiveness analysis for clinicians. University of Toronto Medical Journal, 90: 103-105 (2013)

13. Choi Y W, Park J S, Jung Y S, Cho S R: Faggot-like cells observed in acute myeloid leukemia with myelodysplasia-related changes mimicking acute promyelocytic leukemia. Leukemia & lymphoma, 56: 1906-1907 (2015)

14. Cicconi L, Divona M, Ciardi C, Ottone T, Ferrantini A, Lavorgna S, Alfonso V, Paoloni F, Piciocchi A, Avvisati G, Ferrara F, Di Bona E, Albano F, Breccia M, Cerqui E, Sborgia M, Kropp M G, Santoro A, Levis A, Sica S, Amadori S, Voso M T, Mandelli F, Lo-Coco F: *PML-RARalpha* kinetics and impact of *FLT3*-ITD mutations in newly diagnosed acute promyelocytic leukaemia treated with ATRA and ATO or ATRA and chemotherapy. Leukemia, 30: 1987-1992 (2016)

15. Cicconi L, Lo-Coco F: Current management of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO, 27: 1474-1481 (2016)

16. Coombs C C, Tavakkoli M, Tallman M S: Acute promyelocytic leukemia: where did we start, where are we now, and the future. Blood Cancer Journal, 5: e304 (2015)

17. de The H, Lavau C, Marchio A, Chomienne C, Degos L, Dejean A: The *PML-RAR alpha* fusion mRNA generated by the t(15;17) translocation in acute promyelocytic leukemia encodes a functionally altered RAR. Cell, 66: 675-684 (1991)

18. de The H, Chen Z: Acute promyelocytic leukaemia: novel insights into the mechanisms of cure. Nature reviews. Cancer, 10: 775-783 (2010)

19. Degos L: The history of acute promyelocytic leukaemia. British Journal of Haematology, 122: 539-553 (2003)

20. Di Bona E, Avvisati G, Castaman G, Luce Vegna M, De Sanctis V, Rodeghiero F, Mandelli F: Early haemorrhagic morbidity and mortality during remission induction with or without all-trans retinoic acid in acute promyelocytic leukaemia. British Journal of Haematology, 108: 689-695 (2000)

21. DIMDI Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification, Version 2016 mit Aktualisierung vom 21.12.2015. (2015)
(einsehbar unter:
http://www.dimdi.de/static/de/klassi/icd-10-gm/kodesuche/onlinefassungen/htmlgm2016/, aufgerufen am 12.11.2016)

22. DIMDI Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information: Operationen- und Prozedurenschlüssel, Version 2016. (2015)
(einsehbar unter:
http://www.dimdi.de/static/de/klassi/ops/kodesuche/onlinefassungen/opshtml2016/ aufgerufen am 12.11.2016)

23. Drummond M F, Sculpher M J, Claxton K, Stoddart G L, Torrance G W: Methods for the economic evaluation of health care programmes. Oxford university press, New York, 9-17,103-133 (2005)

24. Edwards R T, Charles J M, Lloyd-Williams H: Public health economics: a systematic review of guidance for the economic evaluation of public health interventions and discussion of key methodological issues. BMC public health, 13: 1001-2458-13-1001 (2013)

25. Efficace F, Mandelli F, Avvisati G, Cottone F, Ferrara F, Di Bona E, Specchia G, Breccia M, Levis A, Sica S, Finizio O, Kropp M G, Fioritoni G, Cerqui E, Vignetti M, Amadori S, Schlenk R F, Platzbecker U, Lo-Coco F: Randomized phase III trial of retinoic acid and arsenic trioxide versus retinoic acid and chemotherapy in patients with acute promyelocytic leukemia: health-related quality-of-life outcomes. Journal of Clinical Oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology, 32: 3406-3412 (2014)

26. Emadi A, Gore S D: Arsenic trioxide - An old drug rediscovered. Blood reviews, 24: 191-199 (2010)

27. Espinoza E O, Mann M J, Bleasdell B: Arsenic and mercury in traditional Chinese herbal balls. The New England Journal of Medicine, 333: 803-804 (1995)

28. Esteve J, Escoda L, Martin G, Rubio V, Diaz-Mediavilla J, Gonzalez M, Rivas C, Alvarez C, Gonzalez San Miguel J D, Brunet S, Tomas J F, Tormo M, Sayas M J, Sanchez Godoy P, Colomer D, Bolufer P, Sanz M A, Spanish Cooperative Group PETHEMA: Outcome of patients with acute promyelocytic leukemia failing to front-line treatment with all-trans retinoic acid and anthracycline-based chemotherapy (PETHEMA protocols LPA96 and LPA99): benefit of an early intervention. Leukemia, 21: 446-452 (2007)

29. Estey E, Garcia-Manero G, Ferrajoli A, Faderl S, Verstovsek S, Jones D, Kantarjian H: Use of all-trans retinoic acid plus arsenic trioxide as an alternative to chemotherapy in untreated acute promyelocytic leukemia. Blood, 107: 3469-3473 (2006)

30. European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP): Assessment report Trisenox, International non-proprietary name: arsenic trioxide Procedure No. EMEA/H/C/000388/II/0058 (2016)
(einsehbar unter:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000388/WC500220071.pdf, aufgerufen am 20.12.2016)

31. Evison B J, Sleebs B E, Watson K G, Phillips D R, Cutts S M: Mitoxantrone, More than Just Another Topoisomerase II Poison. Medicinal research reviews, 36: 248-299 (2016)

32. Fenaux P, Chastang C, Chevret S, Sanz M, Dombret H, Archimbaud E, Fey M, Rayon C, Huguet F, Sotto J J, Gardin C, Makhoul P C, Travade P, Solary E, Fegueux N, Bordessoule D, Miguel J S, Link H, Desablens B, Stamatoullas A, Deconinck E, Maloisel F, Castaigne S, Preudhomme C, Degos L: A randomized comparison of all transretinoic acid (ATRA) followed by chemotherapy and ATRA plus chemotherapy and the role of maintenance therapy in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. The European APL Group. Blood, 94: 1192-1200 (1999)

33. Firkin F: Oral administration of arsenic trioxide in the treatment of acute promyelocytic leukaemia and accelerated phase chronic myeloid leukaemia: an Australian single-centre study. Internal Medicine Journal, 42: 948-952 (2012)

34. Frankel S R, Eardley A, Lauwers G, Weiss M, Warrell R P,Jr: The "retinoic acid syndrome" in acute promyelocytic leukemia. Annals of Internal Medicine, 117: 292-296 (1992)

35. Grimwade D: The pathogenesis of acute promyelocytic leukaemia: evaluation of the role of molecular diagnosis and monitoring in the management of the disease. British Journal of Haematology, 106: 591-613 (1999)

36. Guan H, Liu J, Guo X, Wu C, Yu H: Microgranular variant of acute promyelocytic leukemia with der(17) ins(17;15): A case report and review of the literature. Experimental and therapeutic Medicine, 10: 1009-1012 (2015)

37. Hillestad L K: Acute promyelocytic leukemia. Acta Medica Scandinavica, 159: 189-194 (1957)

38. Hoch J S, Smith M W: A guide to economic evaluation: methods for cost-effectiveness analysis of person-level data. Journal of traumatic stress, 19: 787-797 (2006)

39. Hu J, Liu Y F, Wu C F, Xu F, Shen Z X, Zhu Y M, Li J M, Tang W, Zhao W L, Wu W, Sun H P, Chen Q S, Chen B, Zhou G B, Zelent A, Waxman S, Wang Z Y, Chen S J, Chen Z: Long-term efficacy and safety of all-trans retinoic acid/arsenic trioxide-based therapy in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 106: 3342-3347 (2009)

40. InEK GmbH – Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus, 2007-2017: Fallpauschalen-Katalog 2016. (2015)
(einsehbar unter: http://g-drg.de/Aktuelles/Abrechnungsbestimmungen_und_DRG-Fallpauschalen-Katalog_2016, aufgerufen am 14.11.2016)

41. Itchaki G, Gafter-Gvili A, Lahav M, Vidal L, Raanani P, Shpilberg O, Paul M: Anthracycline-containing regimens for treatment of follicular lymphoma in adults. The Cochrane database of systematic reviews, 7: CD008909 (2013)

42. Jaffe E.S., Harris N.L., Stein H., Vardiman J.W. (Eds.): World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. IARC Press, Lyon, 84-86 (2001)

43. Kelly L M, Kutok J L, Williams I R, Boulton C L, Amaral S M, Curley D P, Ley T J, Gilliland D G: *PML/RARalpha* and *FLT3*-ITD induce an APL-like disease in a mouse model. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 99: 8283-8288 (2002)

44. Klaassen C,D.: Heavy Metals and Heavy Metal Antagonists. In: Hardman, J.G., Gilman, A.G. and Limbird, L.E., Eds., Goodman and Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics, McGraw-Hill, New York, 1649-1672. (1996)

45. Krejczy M, Harenberg J, Wehling M, Obermann K, Lip G Y: Cost-effectiveness of anticoagulation in patients with nonvalvular atrial fibrillation with edoxaban compared to warfarin in Germany. BioMed research international, 2015: 876923 (2015)

46. Krischer J P, Epstein S, Cuthbertson D D, Goorin A M, Epstein M L, Lipshultz S E: Clinical cardiotoxicity following anthracycline treatment for childhood cancer: the Pediatric Oncology Group experience. Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology, 15: 1544-1552 (1997)

47. Kruse M, Wildner R, Barnes G, Martin M, Mueller U, Lo-Coco F, Pathak A: Budgetary impact of treating acute promyelocytic leukemia patients with first-line arsenic trioxide and retinoic acid from an Italian payer perspective. PloS one, 10: e0134587 (2015)

48. Kumar R: Health economics and cost-effectiveness research with special reference to hemato-oncology. Medical Journal, Armed Forces India, 69: 273-277 (2013)

49. Kwong Y L, Todd D: Delicious poison: arsenic trioxide for the treatment of leukemia. Blood, 89: 3487-3488 (1997)

50. Lachaine J, Mathurin K, Barakat S, Schuh A C: Economic evaluation of arsenic trioxide for treatment of newly diagnosed acute promyelocytic leukaemia in Canada. Hematological oncology, 33: 229-238 (2014)

51. Lallemand-Breitenbach V, Zhu J, Puvion F, Koken M, Honore N, Doubeikovsky A, Duprez E, Pandolfi P P, Puvion E, Freemont P, de The H: Role of promyelocytic leukemia (PML) sumolation in nuclear body formation, 11S proteasome recruitment, and As2O3-induced PML or PML/retinoic acid receptor alpha degradation. The Journal of experimental Medicine, 193: 1361-1371 (2001)

52. Laupacis A, Feeny D, Detsky A S, Tugwell P X: How attractive does a new technology have to be to warrant adoption and utilization? Tentative guidelines for using clinical and economic evaluations. CMAJ: Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne, 146: 473-481 (1992)

53. Lehmann S, Ravn A, Carlsson L, Antunovic P, Deneberg S, Mollgard L, Derolf A R, Stockelberg D, Tidefelt U, Wahlin A, Wennstrom L, Hoglund M, Juliusson G: Continuing high early death rate in acute promyelocytic leukemia: a population-based report from the Swedish Adult Acute Leukemia Registry. Leukemia, 25: 1128-1134 (2011)

54. Lengfelder E, Haferlach C, Saussele S, Haferlach T, Schultheis B, Schnittger S, Ludwig W D, Staib P, Aul C, Gruneisen A, Kern W, Reichle A, Serve H, Berdel W E, Braess J, Spiekermann K, Wormann B, Sauerland M C, Heinecke A, Hiddemann W, Hehlmann R, Buchner T, German AML Cooperative Group: High dose ara-C in the treatment of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia: long-term results of the German AMLCG. Leukemia, 23: 2248-2258 (2009)

55. Lo-Coco F, Ammatuna E, Montesinos P, Sanz M A: Acute promyelocytic leukemia: recent advances in diagnosis and management. Seminars in Oncology, 35: 401-409 (2008)

56. Lo-Coco F, Avvisati G, Vignetti M, Breccia M, Gallo E, Rambaldi A, Paoloni F, Fioritoni G, Ferrara F, Specchia G, Cimino G, Diverio D, Borlenghi E, Martinelli G, Di Raimondo F, Di Bona E, Fazi P, Peta A, Bosi A, Carella A M, Fabbiano F, Pogliani E M, Petti M C, Amadori S, Mandelli F, Italian GIMEMA Cooperative Group: Front-line treatment of acute promyelocytic leukemia with AIDA induction followed by risk-adapted consolidation for adults younger than 61 years: results of the AIDA-2000 trial of the GIMEMA Group. Blood, 116: 3171-3179 (2010)

57. Lo-Coco F, Avvisati G, Vignetti M, Thiede C, Orlando S M, Iacobelli S, Ferrara F, Fazi P, Cicconi L, Di Bona E, Specchia G, Sica S, Divona M, Levis A, Fiedler W, Cerqui E, Breccia M, Fioritoni G, Salih H R, Cazzola M, Melillo L, Carella A M, Brandts C H, Morra E, von Lilienfeld-Toal M, Hertenstein B, Wattad M, Lubbert M, Hanel M, Schmitz N, Link H, Kropp M G, Rambaldi A, La Nasa G, Luppi M, Ciceri F, Finizio O, Venditti A, Fabbiano F, Dohner K, Sauer M, Ganser A, Amadori S, Mandelli F, Dohner H, Ehninger G, Schlenk R F, Platzbecker U, Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell'Adulto, German-Austrian Acute Myeloid Leukemia Study Group, Study Alliance Leukemia: Retinoic acid and arsenic trioxide for acute promyelocytic leukemia. The New England Journal of Medicine, 369: 111-121 (2013)

58. Lo-Coco F, Cicconi L, Breccia M: Current standard treatment of adult acute promyelocytic leukaemia. British Journal of Haematology, 172: 841-854 (2015)

59. Ma Y, Liu L, Jin J, Lou Y: All-Trans Retinoic Acid plus Arsenic Trioxide versus All-Trans Retinoic Acid plus Chemotherapy for Newly Diagnosed Acute Promyelocytic Leukemia: A Meta-Analysis. PloS one, 11: e0158760 (2016)

60. Meira-Machado L, de Una-Alvarez J, Cadarso-Suarez C, Andersen P K: Multi-state models for the analysis of time-to-event data. Statistical methods in medical research, 18: 195-222 (2009)

61. Miquel-Cases A, Retel V P, Lederer B, von Minckwitz G, Steuten L M, van Harten W H: Exploratory Cost-Effectiveness Analysis of Response-Guided Neoadjuvant Chemotherapy for Hormone Positive Breast Cancer Patients. PloS one, 11: e0154386 (2016)

62. Montesinos P, Gonzalez J D, Gonzalez J, Rayon C, de Lisa E, Amigo M L, Ossenkoppele G J, Penarrubia M J, Perez-Encinas M, Bergua J, Deben G, Sayas M J, de la Serna J, Ribera J M, Bueno J, Milone G, Rivas C, Brunet S, Lowenberg B, Sanz M: Therapy-related myeloid neoplasms in patients with acute promyelocytic leukemia treated with all-trans-retinoic Acid and anthracycline-based chemotherapy. Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology, 28: 3872-3879 (2010)

63. Muhlbauer V, Teupen S: Function and structure of the Federal Joint Committee and the Institute for Quality and Efficiency in Health Care in consideration of patient involvement. Deutsche medizinische Wochenschrift (1946), 139: 147-151 (2014)

64. Mushkin S J: Toward a definition of health economics. Public health reports (Washington, D.C.: 1896), 73: 785-793 (1958)

65. National Institute for Health and Care Excellence: Guide to the methods of technology appraisal 2013. (2013)
(einsehbar unter: https://www.nice.org.uk/guidance/pmg9/resources/guide-to-the-methods-of-technology-appraisal-2013-pdf-2007975843781, aufgerufen am 04.01.2017)

66. O'Donnell M R, Tallman M S, Abboud C N, Altman J K, Appelbaum F R, Arber D A, Attar E, Borate U, Coutre S E, Damon L E, Lancet J, Maness L J, Marcucci G, Martin M G, Millenson M M, Moore J O, Ravandi F, Shami P J, Smith B D, Stone R M, Strickland S A, Wang E S, Gregory K M, Naganuma M, National Comprehensive Cancer Network: Acute myeloid leukemia, version 2.2013. Journal of the National Comprehensive Cancer Network: JNCCN, 11: 1047-1055 (2013)

67. Park J H, Qiao B, Panageas K S, Schymura M J, Jurcic J G, Rosenblat T L, Altman J K, Douer D, Rowe J M, Tallman M S: Early death rate in acute promyelocytic leukemia remains high despite all-trans retinoic acid. Blood, 118: 1248-1254 (2011)

68. Pellicori P, Calicchia A, Lococo F, Cimino G, Torromeo C: Subclinical anthracycline cardiotoxicity in patients with acute promyelocytic leukemia in long-term remission after the AIDA protocol. Congestive heart failure (Greenwich, Conn.), 18: 217-221 (2012)

69. Platzbecker U, Lengfelder E, Schlenk RF: German intergroup recommendations on the diagnostic and therapeutic management of acute promyelocytic leukemia (APL), Version: Final V3.0 30.06.2015 (2015) (einsehbar unter: https://www.kompetenznetz-leukaemie.de/sites/kompetenznetz-leukaemie/content/e53457/e55758/e57007/NapoleonRegister_TreatmentRecommendation_Final_V3.0_20150630.pdf, aufgerufen am 15.09.2016)

70. Platzbecker U, Avvisati G, Cicconi L, Thiede C, Paoloni F, Vignetti M, Ferrara F, Divona M, Albano F, Efficace F, Fazi P, Sborgia M, Di Bona E, Breccia M, Borlenghi E, Cairoli R, Rambaldi A, Melillo L, La Nasa G, Fiedler W, Brossart P, Hertenstein B, Salih H R, Wattad M, Lubbert M, Brandts C H, Hanel M, Rollig C, Schmitz N, Link H, Frairia C, Pogliani E M, Fozza C, D'Arco A M, Di Renzo N, Cortelezzi A, Fabbiano F, Dohner K, Ganser A, Dohner H, Amadori S, Mandelli F, Ehninger G, Schlenk R F, Lo-Coco F: Improved Outcomes With Retinoic Acid and Arsenic Trioxide Compared With Retinoic Acid and Chemotherapy in Non-High-Risk Acute Promyelocytic Leukemia: Final Results of the Randomized Italian-German APL0406 Trial. Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology, 35: 605-612 (2016)

71. Poire X, Moser B K, Gallagher R E, Laumann K, Bloomfield C D, Powell B L, Koval G, Gulati K, Holowka N, Larson R A, Tallman M S, Appelbaum F R, Sher D, Willman C, Paietta E, Stock W: Arsenic trioxide in front-line therapy of acute promyelocytic leukemia (C9710): prognostic significance of *FLT3* mutations and complex karyotype. Leukemia & lymphoma, 55: 1523-1532 (2014)

72. Ravandi F, Estey E, Jones D, Faderl S, O'Brien S, Fiorentino J, Pierce S, Blamble D, Estrov Z, Wierda W, Ferrajoli A, Verstovsek S, Garcia-Manero G, Cortes J, Kantarjian H: Effective treatment of acute promyelocytic leukemia with all-trans-retinoic acid, arsenic trioxide, and gemtuzumab ozogamicin. Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology, 27: 504-510 (2009)

73. Redner R L, Corey S J, Rush E A: Differentiation of t(5;17) variant acute promyelocytic leukemic blasts by all-trans retinoic acid. Leukemia, 11: 1014-1016 (1997)

74. Rego E M, De Santis G C: Differentiation syndrome in promyelocytic leukemia: clinical presentation, pathogenesis and treatment. Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases, 3: e2011048 (2011)

75. Roeder, Norbert: 3 Evaluation und Nutzenbewertung, In: Roeder, N/ Hensen,P (Hrsg.) Gesundheitsökonomie, Gesundheitssystem und öffentliche Gesundheitspflege, 5. Auflage, Deutscher Ärzte-Verlag Köln, 140 (2009)

76. Rote Liste® Service GmbH: ROTE LISTE® Online. (2016)
(einsehbar unter: https://online.rote-liste.de, aufgerufen am 23.10.2016)

77. Ryen L, Svensson M: The Willingness to Pay for a Quality Adjusted Life Year: a Review of the Empirical Literature. Health Economics, (2014)
(einsehbar unter: http://www.kau.se/sites/default/files/Dokument/subpage/2012/02/2014_12_pdf_71606.pdf, aufgerufen am 05.01.2017)

78. Sant M, Allemani C, Tereanu C, De Angelis R, Capocaccia R, Visser O, Marcos-Gragera R, Maynadie M, Simonetti A, Lutz J M, Berrino F, HAEMACARE Working Group: Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project. Blood, 116: 3724-3734 (2010)

79. Sanz M A, Martin G, Rayon C, Esteve J, Gonzalez M, Diaz-Mediavilla J, Bolufer P, Barragan E, Terol M J, Gonzalez J D, Colomer D, Chillon C, Rivas C, Gomez T, Ribera J M, Bornstein R, Roman J, Calasanz M J, Arias J, Alvarez C, Ramos F, Deben G: A modified AIDA protocol with anthracycline-based consolidation results in high antileukemic efficacy and reduced toxicity in newly diagnosed *PML/RARalpha*-positive acute promyelocytic leukemia. PETHEMA group. Blood, 94: 3015-3021 (1999)

80. Sanz M A, Grimwade D, Tallman M S, Lowenberg B, Fenaux P, Estey E H, Naoe T, Lengfelder E, Buchner T, Dohner H, Burnett A K, Lo-Coco F: Management of acute promyelocytic leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. Blood, 113: 1875-1891 (2009)

81. Sanz M A, Lo-Coco F: Modern approaches to treating acute promyelocytic leukemia. Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology, 29: 495-503 (2011)

82. Sanz M A, Montesinos P: How we prevent and treat differentiation syndrome in patients with acute promyelocytic leukemia. Blood, 123: 2777-2782 (2014)

83. Schlenk R F, Germing U, Hartmann F, Glasmacher A, Fischer J T, del Valle y Fuentes F, Gotze K, Pralle H, Nerl C, Salwender H, Grimminger W, Petzer A, Hensel M, Benner A, Zick L, Dohner K, Frohling S, Dohner H, AML Study Group (AMLSG): High-dose cytarabine and mitoxantrone in consolidation therapy for acute promyelocytic leukemia. Leukemia, 19: 978-983 (2005)

84. Schoeff L: Vitamin A. The American Journal of Medical Technology, 49: 447-452 (1983)

85. Seftel M D, Barnett M J, Couban S, Leber B, Storring J, Assaily W, Fuerth B, Christofides A, Schuh A C: A Canadian consensus on the management of newly diagnosed and relapsed acute promyelocytic leukemia in adults. Current Oncology (Toronto, Ont.), 21: 234-250 (2014)

86. Shen Z X, Chen G Q, Ni J H, Li X S, Xiong S M, Qiu Q Y, Zhu J, Tang W, Sun G L, Yang K Q, Chen Y, Zhou L, Fang Z W, Wang Y T, Ma J, Zhang P, Zhang T D, Chen S J, Chen Z, Wang Z Y: Use of arsenic trioxide (As2O3) in the treatment of acute promyelocytic leukemia (APL): II. Clinical efficacy and pharmacokinetics in relapsed patients. Blood, 89: 3354-3360 (1997)

87. Springer Gabler Verlag (Herausgeber), Gabler Wirtschaftslexikon, Stichwort: Gesundheitsökonomische Evaluation:
(einsehbar unter:
http://wirtschaftslexikon.gabler.de/Archiv/17874/gesundheitsoekonomische-evaluation-v10.html, aufgerufen am 3.11.2016)

88. Steinherz L J, Steinherz P G, Tan C T, Heller G, Murphy M L: Cardiac toxicity 4 to 20 years after completing anthracycline therapy. Jama, 266: 1672-1677 (1991)

89. Stone R M, Mayer R J: The unique aspects of acute promyelocytic leukemia. Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology, 8: 1913-1921 (1990)

90. Swaney E M, Chattopadhyay A, Abecassis I, Rush E A, Redner R L: The leukemic oncoprotein *NPM1-RARA* inhibits TP53 activity. Leukemia & Lymphoma, 57: 1933-1937 (2016)

91. Tallman M S, Andersen J W, Schiffer C A, Appelbaum F R, Feusner J H, Ogden A, Shepherd L, Willman C, Bloomfield C D, Rowe J M, Wiernik P H: All-trans-retinoic acid in acute promyelocytic leukemia. The New England Journal of Medicine, 337: 1021-1028 (1997)

92. Tallman M, Lo-Coco F, Barnes G, Kruse M, Wildner R, Martin M, Mueller U, Tang B: Cost-Effectiveness Analysis of Treating Acute Promyelocytic Leukemia Patients With Arsenic Trioxide and Retinoic Acid in the United States. Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia, 15: 771-777 (2015)

93. Testa U, Lo-Coco F: Prognostic factors in acute promyelocytic leukemia: strategies to define high-risk patients. Annals of Hematology, 95: 673-680 (2016)

94. Torka P, Al Ustwani O, Wetzler M, Wang E S, Griffiths E A: Swallowing a bitter pill-oral arsenic trioxide for acute promyelocytic leukemia. Blood reviews, 30: 201-211 (2016)

95. Vallejo-Torres L, Garcia-Lorenzo B, Castilla I, Valcarcel-Nazco C, Garcia-Perez L, Linertova R, Polentinos-Castro E, Serrano-Aguilar P: On the Estimation of the Cost-Effectiveness Threshold: Why, What, How? Value in health: the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research, 19: 558-566 (2016)

96. van Dongen J J, Macintyre E A, Gabert J A, Delabesse E, Rossi V, Saglio G, Gottardi E, Rambaldi A, Dotti G, Griesinger F, Parreira A, Gameiro P, Diaz M G, Malec M, Langerak A W, San Miguel J F, Biondi A: Standardized RT-PCR analysis of fusion gene transcripts from chromosome aberrations in acute leukemia for detection of minimal residual disease. Report of the BIOMED-1 Concerted Action: investigation of minimal residual disease in acute leukemia. Leukemia, 13: 1901-1928 (1999)

97. Vickers M, Jackson G, Taylor P: The incidence of acute promyelocytic leukemia appears constant over most of a human lifespan, implying only one rate limiting mutation. Leukemia, 14: 722-726 (2000)

98. Vogl M: Assessing DRG cost accounting with respect to resource allocation and tariff calculation: the case of Germany. Health Economics Review, 2: 15-1991-2-15 (2012)

99. Walter R B, Othus M, Burnett A K, Lowenberg B, Kantarjian H M, Ossenkoppele G J, Hills R K, van Montfort K G, Ravandi F, Evans A, Pierce S R, Appelbaum F R, Estey E H: Significance of FAB subclassification of "acute myeloid leukemia, NOS" in the 2008 WHO classification: analysis of 5848 newly diagnosed patients. Blood, 121: 2424-2431 (2013)

100. Wang Z Y, Chen Z: Acute promyelocytic leukemia: from highly fatal to highly curable. Blood, 111: 2505-2515 (2008)

101. Whalley G A, Gamble G D, Doughty R N: The prognostic significance of restrictive diastolic filling associated with heart failure: a meta-analysis. International Journal of Cardiology, 116: 70-77 (2007)

102. Williams C, Lewsey J D, Briggs A H, Mackay D F: Cost-effectiveness Analysis in R Using a Multi-state Modeling Survival Analysis Framework: A Tutorial. Medical decision making: an international journal of the Society for Medical Decision Making, 37: 340-352 (2016)

103. Zhu J, Koken M H, Quignon F, Chelbi-Alix M K, Degos L, Wang Z Y, Chen Z, de The H: Arsenic-induced PML targeting onto nuclear bodies: implications for the treatment of acute promyelocytic leukemia. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 94: 3978-3983 (1997)

Danksagung

Mein Dank gilt zunächst Herrn Prof. Dr. med. Hartmut Döhner für die Möglichkeit der Promotion in seiner Abteilung.

Meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Richard F. Schlenk danke ich herzlich für die Überlassung des Themas, für seine kompetente Betreuung und die wertvollen Hilfestellungen bei der Erstellung dieser Arbeit.

Frau Natalia Becker sei gedankt für die umfangreiche statistische Auswertung der Daten für diese Arbeit.

Ein großes Dankeschön geht ebenfalls an Herrn Dr. med. Stefan Schönsteiner für die geduldige Beantwortung meiner Fragen, die Korrektur der Arbeit sowie die Erläuterungen zum DRG-System.

Weiterhin möchte ich mich bei Frau Carina Morlok und Frau Daniela Späth für die Hilfestellung in der Frühphase der Arbeit bedanken.

Ich danke Eliana Faiola für die fachliche Unterstützung bei statistischen Fragen und die moralische Unterstützung während unserer langjährigen Freundschaft sowie Timo Becker für den stetigen Rückhalt während Studium und Promotion. Von Herzen danke ich auch meinem Freund Manuel Rattka, für alles.

Nicht zuletzt möchte ich mich bei meinen Eltern Wolfgang und Christiane Krempel bedanken, die mir das Studium ermöglicht und mich in allen Phasen liebevoll unterstützt haben. Danke für euer Vertrauen.

Der Lebenslauf wurde aus Gründen des Datenschutzes entfernt.