

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Decitabin / Cedazuridin (Inaqovi[®])

Otsuka Pharma GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 28.02.2024

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abkürzungsverzeichnis	3
1.1 Administrative Informationen.....	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	8
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	9
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	11
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	19
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	23
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	25

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	6
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	6
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	7
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	8
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	8
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	9
Tabelle 1-7: Zusammenfassung der Ergebnisse aus ASTX727-02.....	11
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	16
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	21
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	22
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	23
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	24
Tabelle 1-13: Empfohlene Dosisverringerungen bei Myelosuppression	26

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALT	Alanin-Aminotransferase
AML	Akute Myeloische Leukämie
ANC	<i>Absolute neutrophil count</i> (Absolute Neutrophilenzahl)
ASK-Nummer	Arzneistoffkatalognummer
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AUC	<i>Area under the curve</i>
CDA	<i>Cytidine deaminase</i> (Cytidin-Desaminase)
COVID	<i>Coronavirus disease</i>
CR	<i>Complete response</i> (Komplette Remission)
CrCl	<i>Creatinine clearance</i> (Kreatinin-Clearance)
CRh	<i>Complete response with partial hematologic recovery</i> (Komplette Remission mit teilweiser hämatologischer Erholung)
CRi	<i>Complete response with incomplete blood count recovery</i> (Komplette Remission mit unvollständiger Erholung des Blutbildes)
CRp	<i>Complete response with incomplete platelet recovery</i> (Komplette Remission mit unvollständiger Erholung der Thrombozytenzahl)
CTCAE	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
CV	<i>Coefficient of Variance</i> (Variationskoeffizient)
CYP	Cytochrom P450
Diff-BB	Differentialblutbild
ECOG-PS	<i>Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status</i>
EFS	<i>Event-free survival</i> (Ereignisfreies Überleben)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
G-CSF	<i>Granulocyte-Colony Stimulating Factor</i> (Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor)
Geom. LSM	Geometrische <i>Least Square Means</i> (Geometrische Least-Square-Mittelwerte)
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HMA	<i>Hypomethylating agent</i> (Hypomethylierende Substanz)
i.v.	Intravenös

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

ICD-10	<i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme)
ILD	Interstitielle Lungenerkrankung
intraind.	Intraindividuell
KI	Konfidenzintervall
K-M	Kaplan-Meier
LDAC	<i>Low-dose cytarabine</i> (Niedrigdosiertes Cytarabin)
LINE-1	<i>Long interspersed nuclear element 1</i>
LS	<i>Least Squares</i> (Methode der kleinsten Quadrate)
LSM	<i>Least Squares Means</i> (Least-Square-Mittelwerte)
MN	<i>Multiples of Normal</i> (Vielfache des Normalwertes)
MW	Mittelwert
NB	Nicht bestimmbar
ONG	Obere Normgrenze
PFS	<i>Progression-free survival</i> (Progressionsfreies Überleben)
PR	<i>Partial response</i> (Partielles Ansprechen)
PT	<i>Preferred Terms</i> nach MedDRA
PZN	Pharmazentralnummer
SD	<i>Standard deviation</i> (Standardabweichung)
SE	<i>Standard error</i> (Standardfehler)
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	<i>System Organ Class</i> nach MedDRA
StD	<i>Stable disease</i> (Stabile Erkrankung)
TEAE	<i>Treatment emergent adverse event</i> (Unerwünschtes Ereignis nach der ersten Gabe der Studienmedikation)
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Otsuka Pharma GmbH
Anschrift:	Europa-Allee 52 60327 Frankfurt am Main

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Anschrift:	Herikerbergweg 292 1101 CT Amsterdam Niederlande

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Decitabin / Cedazuridin
Handelsname:	Inaqovi®
ATC-Code:	L01BC58
Arzneistoffkatalog (ASK)- Nummer	Decitabin: 23839 Cedazuridin: 45209
Pharmazentralnummer (PZN)	18827326
ICD-10-GM-Code	C92.0
Alpha-ID	I17638

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Inaqovi [®] wird angewendet als Monotherapie bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML), für die eine Standard-Induktionstherapie nicht in Frage kommt.	15.09.2023	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einer neu diagnostizierten Akuten Myeloischen Leukämie (AML), für die eine Standard-Induktionstherapie nicht geeignet ist	Auswahl aus: <ul style="list-style-type: none"> • Venetoclax + Azacitidin • Venetoclax + Decitabin • Glasdegib + niedrig dosiertes Cytarabin • Azacitidin • <u>Decitabin</u>
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren.		

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Der G-BA hat für das vorliegende Anwendungsgebiet die Kombinationstherapien Venetoclax + Azacitidin, Venetoclax + Decitabin und Glasdegib + niedrig dosiertes Cytarabin sowie die Monotherapie mit Azacitidin oder Decitabin gleichermaßen als zweckmäßige Vergleichstherapien festgelegt (Beratungsgespräch: 11. Januar 2023, Beratungsanforderung: 2022-B-281).

In diesem Dossier wird die zulassungsbegründende Studie ASTX727-02 dargestellt, eine multizentrische, randomisierte, offene Cross-Over-Studie der Phase III, deren primäres Ziel es war, die Bioäquivalenz der oralen Fixkombination Decitabin / Cedazuridin und intravenös (i.v.) verabreichtem Decitabin nachzuweisen. Bei intravenös verabreichten Arzneimitteln ist die Bioverfügbarkeit definitionsgemäß 100 %. Zur Bestimmung der Bioverfügbarkeit von oral verabreichten Arzneimitteln wird die Plasmakonzentration zu verschiedenen Zeitpunkten nach der Verabreichung gemessen. Anhand des Vergleichs der Bioverfügbarkeit der oral verabreichten Fixkombination Decitabin / Cedazuridin mit der von i.v. verabreichtem

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Decitabin wurde die Bioäquivalenz der beiden Darreichungsformen nachgewiesen. Aus dieser Bioäquivalenz lässt sich, in Verbindung mit den erhobenen Wirksamkeitsendpunkten, die vergleichbare Wirksamkeit der Arzneimittel ableiten.

Dementsprechend wird die Monotherapie mit Decitabin als die am besten geeignete zVT für das Nutzenbewertungsverfahren der Fixkombination Decitabin / Cedazuridin angesehen und für das vorliegende Dossier herangezogen.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Für die Fixkombination Decitabin / Cedazuridin liegt im für die Nutzenbewertung relevanten Anwendungsgebiet eine multizentrische, randomisierte, offene Cross-Over-Studie der Phase III (ASTX727-02) vor. Die Studie gliedert sich in eine aktiv-kontrollierte (Zyklus 1 und 2) und eine einarmige Phase (ab Zyklus 3), in der alle Patienten mit der Fixkombination Decitabin / Cedazuridin behandelt werden.

In Tabelle 1-7 sind die Ergebnisse der Studie ASTX727-02 zur Wirksamkeit und Verträglichkeit der Fixkombination Decitabin / Cedazuridin dargestellt. Da die aktiv-kontrollierte Phase der Studie nicht den Einschlusskriterien für RCT entspricht (Anwendungsdauer der Fixkombination Decitabin / Cedazuridin nicht der Fachinformation entsprechend) und zudem die Wirksamkeitseindpunkte erst in der einarmigen Phase der Studie erhoben wurden, werden für die Endpunkte aus den Kategorien Mortalität, Morbidität und Verträglichkeit ausschließlich Ergebnisse aus der einarmigen Phase der Studie präsentiert.

Tabelle 1-7: Zusammenfassung der Ergebnisse aus ASTX727-02

Endpunktkategorie <i>Endpunkt</i>	ASTX727-02 N = 87
Mortalität	
<i>Gesamtüberleben</i>	
Patienten mit Ereignis, n (%)	67 (77,0)
K-M-Schätzer, Monate (Median) [95-%-KI]	8,9 [5,9; 13,1]
Morbidität	
<i>Ansprechen</i>	
<i>Bestes Ansprechen</i>	
CR, n (%) [95-%-KI]	19 (21,8) [13,7; 32,0]
CRi, n (%) [95-%-KI]	5 (5,7) [1,9; 12,9]
CRp ^a , n (%) [95-%-KI]	2 (2,3) [0,3; 8,1]
PR, n (%) [95-%-KI]	4 (4,6) [1,3; 11,4]

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunktkategorie <i>Endpunkt</i>	ASTX727-02 N = 87		
StD, n (%) [95-%-KI]	33 (37,9) [27,7; 49,0]		
Nicht auswertbar, n (%) [95-%-KI]	26 (29,9) [20,5; 40,6]		
<i>Zusammengesetzte Ansprechraten</i>			
CR + CRi, n (%) [95-%-KI]	24 (27,6) [18,5; 38,2]		
CR + CRi + PR, n (%) [95-%-KI]	28 (32,2) [22,6; 43,1]		
CR + CRp, n (%) [95-%-KI]	21 (24,1) [15,6; 34,5]		
CR + CRh, n (%) [95-%-KI]	21 (24,1) [15,6; 34,5]		
CRh, n (%) [95-%-KI]	2 (2,3) [0,3; 8,1]		
<i>Zeit bis zum ersten Ansprechen</i>			
n (%)	28 (32,2)		
Monate, MW (SD)	3,32 (1,516)		
<i>Zeit bis zum besten Ansprechen</i>			
n (%)	28 (32,2)		
Monate, MW (SD)	3,77 (1,567)		
<i>Zeit bis zur kompletten Remission</i>			
n (%)	19 (21,8)		
Monate, MW (SD)	3,57 (1,603)		
<i>Dauer der kompletten Remission</i>			
	CR	CR + CRh	
Patienten mit Ereignis, n (%)	18 (94,7)	20 (95,2)	
K-M-Schätzer, Monate (Median)	6,9	9,0	
[95-%-KI]	[3,4; 11,5]	[3,4; 11,5]	
<i>Ereignisfreies Überleben</i>			
Patienten mit Ereignis, n (%)	82 (94,3)		
K-M-Schätzer, Monate (Median)	5,9		
[95-%-KI]	[3,8; 8,5]		
<i>Progressionsfreies Überleben</i>			
Patienten mit Ereignis, n (%)	78 (89,7)		
K-M-Schätzer, Monate (Median)	6,1		
[95-%-KI]	[4,0; 8,7]		
<i>Transfusionsunabhängigkeit (Thrombozyten / Erythrozyten)</i>			
<i>Transfusionsunabhängigkeit nach der Behandlung</i>			
	≥ 56 Tage	≥ 84 Tage	≥ 112 Tage
Erythrozytentransfusionen, n (%)	14 (37,8)	10 (27,0)	9 (24,3)
[95-%-KI]	[22,5; 55,2]	[13,8; 44,1]	[11,8; 41,2]

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunktkategorie	ASTX727-02		
Endpunkt	N = 87		
Thrombozytentransfusionen, n (%) [95%-KI]	5 (35,7) [12,8; 64,9]	5 (35,7) [12,8; 64,9]	4 (28,6) [8,4; 58,1]
<i>Transfusionsstatus vor und nach der Behandlung</i>			
	Transfusionsabhängigkeit nach der Behandlung		
Transfusionsabhängigkeit zu Baseline	Transfusionsabhängig n (%)	Transfusionsunabhängig n (%)	
Transfusionsabhängig (n = 41)	27 (65,9)	14 (34,1)	
Transfusionsunabhängig (n = 46)	30 (65,2)	16 (34,8)	
Ergänzende Darstellung			
<i>Decitabin-Exposition</i>			
5-Tages-AUC ₀₋₂₄	Decitabin / Cedazuridin oral	Decitabin i.v.	
n	69	69	
Geom. LSM	904,13	907,39	
Verhältnis Geom. LSM % [90%-KI]	99,64 [91,23; 108,8]		
CV (intraind.), CV%	31,55		
<i>Maximale %LINE-1-Demethylierung</i>			
	Decitabin / Cedazuridin oral	Decitabin i.v.	
Zyklus 1			
n	33	39	
MW zu Baseline	75,884	76,502	
LSM [95%-KI]	9,357 [7,288; 11,426]	8,243 [6,340; 10,147]	
Differenz, Schätzer [95%-KI]	1,113 [-1,698; 3,925]		
Zyklus 2			
n	34	29	
MW zu Baseline	74,764	74,640	
LSM [95%-KI]	8,037 [6,258; 9,816]	8,153 [6,226; 10,079]	
Differenz, Schätzer [95%-KI]	-0,116 [-2,738; 2,507]		
Verträglichkeit			
<i>Gesamtrate unerwünschter Ereignisse</i>			
Jegliche TEAE, n (%)	86 (98,9)		
Schwerwiegende TEAE, n (%)	70 (80,5)		
Schwere TEAE (CTCAE ≥ 3), n (%)	79 (90,8)		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunktkategorie <i>Endpunkt</i>	ASTX727-02 N = 87
Studienabbrüche aufgrund von TEAE, n (%)	16 (18,4)
<p>a: Die Ansprechategorie CRp ist eine Subkategorie von CRi. Daher geht die Anzahl der Patienten mit einer CRp (n = 2) nicht gesondert in die Gesamtzahl der Patienten ein, sondern ist in der Zahl der Patienten mit einer CRi (n = 5) enthalten.</p> <p>AUC: <i>Area Under the Curve</i>; CR: Komplette Remission; CRh: Komplette Remission mit teilweise hämatologischer Erholung; CRi: Komplette Remission mit unvollständiger Erholung des Blutbildes; CRp: Komplette Remission mit unvollständiger Erholung der Thrombozytenzahl; CTCAE: <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>; CV: <i>Coefficient of Variance</i> (Variationskoeffizient); Geom. LSM: geometrische <i>Least Square Means</i>; intraind.: intraindividuell; i.v.: intravenös; KI: Konfidenzintervall; K-M: Kaplan-Meier; <i>LINE-1</i>: <i>long interspersed nucleotide element-1</i>; LSM: <i>Least Square Means</i>; MW: Mittelwert; NB: nicht bestimmbar; PR: Partielle Remission; StD: Stabile Erkrankung; TEAE: <i>treatment emergent adverse events</i> (unerwünschte Ereignisse nach der ersten Gabe der Studienmedikation)</p>	

Mortalität

Die Überlebensdauer der AML-Patienten in der Studie ASTX727-02 betrug im Median 8,9 Monate [95%-KI: 5,9; 13,1] und entspricht damit der Überlebensdauer, die in der Fachinformation von Dacogen® für intravenös verabreichtes Decitabin berichtet wird (Median: 7,7 Monate, 95%-KI: 6,2; 9,2).

Morbidität*Ansprechen*

Insgesamt 21,8 % [95%-KI: 13,7; 32,0] der Patienten erreichten eine komplette Remission (CR). Bei 5,7 % [95%-KI: 1,9; 12,9] trat eine komplette Remission mit unvollständiger Erholung des Blutbildes (CRi) ein und bei 4,6 % [95%-KI: 1,3; 11,4] konnte eine partielle Remission (PR) beobachtet werden. Die mittlere *Zeit bis zum ersten Ansprechen* betrug dabei 3,32 Monate, die mittlere *Zeit bis zum besten Ansprechen* war mit 3,77 Monaten etwas länger. Bei Patienten, die eine CR erreichten, betrug die mittlere Zeit bis zum Eintreten der CR 3,57 Monate. Die mediane Dauer der CR betrug 6,9 Monate [95%-KI: 3,4; 11,5]. In der kombinierten Auswertung von CR und CRh betrug die Dauer im Median 9,0 Monate [95%-KI: 3,4; 11,5]. In der Studie DACO-016, der zulassungsbegründenden Studie von Dacogen®, erreichten 15,7 % der Patienten eine CR bzw. 17,8 % entweder eine CR oder ein CRp. Die in der Studie ASTX727-02 erreichten Ansprechraten sind somit mit denen vergleichbar, die bei der Behandlung mit i.v. Decitabin beobachtet werden.

Ereignisfreies Überleben

Das mediane EFS betrug 5,9 Monate [95%-KI: 3,8; 8,5] und liegt damit über dem für Dacogen® berichteten EFS (Median: 3,5 Monate, 95%-KI: 2,5; 4,1).

Progressionsfreies Überleben

Das mediane PFS betrug 6,1 Monate [95%-KI: 4,0; 8,7] und liegt damit über dem für Dacogen® berichteten PFS (Median: 3,7 Monate, 95%-KI: 2,7; 4,6).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier*Transfusionsunabhängigkeit (Thrombozyten / Erythrozyten)*

Zu Baseline waren 42,5 % aller Patienten abhängig von Erythrozytentransfusionen und 16,1 % von Thrombozytentransfusionen. Nach Beginn der Behandlung mit einer Studienmedikation (orale Fixkombination Decitabin / Cedazuridin, Decitabin i.v.) blieben 37,8 % der Patienten, die zuvor abhängig von Erythrozytentransfusionen waren, für ≥ 56 Tage transfusionsunabhängig. Eine Transfusionsunabhängigkeit von ≥ 84 Tage erreichten 27,0 % und 24,3 % blieben für ≥ 112 Tage transfusionsunabhängig. Von den Patienten, die zu Baseline abhängig von Thrombozytentransfusionen waren, blieben 35,7 % transfusionsunabhängig für ≥ 84 Tage, 28,6 % der Patienten erreichten eine Transfusionsunabhängigkeit von ≥ 112 Tagen.

Von den Patienten, die zu Baseline entweder von Erythrozyten- und / oder Thrombozytentransfusionen abhängig waren, waren 65,9 % nach der Behandlung weiterhin auf Transfusionen angewiesen, während 34,1 % transfusionsunabhängig wurden. Von den zu Baseline transfusionsunabhängigen Patienten waren 65,2 % nach der Behandlung transfusionsabhängig und 34,8 % waren weiterhin transfusionsunabhängig.

Ergänzende Darstellung*Decitabin-Exposition*

Die Decitabin-Exposition, gemessen als 5-Tages-AUC₀₋₂₄, die mit der oralen Fixkombination Decitabin / Cedazuridin erreicht wurde (geometrische LSM: 904,13), ist vergleichbar mit der Decitabin-Exposition nach der Verabreichung von Decitabin i.v. (geometrische LSM: 907,39). Das Verhältnis der geometrischen LSM der beiden Applikationsformen betrug 99,64 % und das 2-seitige 90%-Konfidenzintervall lag innerhalb des präspezifizierten Bereichs von 80–125 % [90%-KI: 91,23; 108,8]. Die Bioäquivalenz der oralen Fixkombination Decitabin / Cedazuridin und intravenös verabreichtem Decitabin ist damit nachgewiesen.

Maximale %LINE-1-Demethylierung

Die *Maximale %LINE-1-Demethylierung* unterschied sich weder in Zyklus 1 noch in Zyklus 2 zwischen der oralen Fixkombination Decitabin / Cedazuridin und intravenös verabreichtem Decitabin. Daraus lässt sich folgern, dass beide Behandlungen eine vergleichbare pharmakodynamische Wirkung aufweisen. Zusammen mit der nachgewiesenen Bioäquivalenz ergibt sich eine vergleichbare Wirksamkeit der oralen Fixkombination Decitabin / Cedazuridin und i.v. Decitabin.

Verträglichkeit*Unerwünschte Ereignisse*

Insgesamt trat bei fast allen Patienten (98,9 %) in der Studie ASTX727-02 mindestens ein unerwünschtes Ereignis nach der ersten Gabe der Studienmedikation (*treatment emergent adverse event, TEAE*) auf. Den größten Teil machte die *SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* (82,8 %) mit den PTs *Thrombozytopenie, Anämie, Neutropenie, Febrile Neutropenie* und *Leukopenie* aus. Diese machte ebenfalls den Großteil der schweren TEAE (CTCAE ≥ 3) aus (72,4 %). Insgesamt wurden für 90,8 % der Patienten schwere TEAE berichtet. Schwerwiegende TEAE traten bei 80,5 % aller Patienten auf. Da es sich bei der

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Fixkombination Decitabin / Cedazuridin um eine orale Darreichungsform handelt, war insbesondere die SOC *Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts* von Interesse. Es traten zwar bei 54,0 % der Patienten TEAE aus dieser SOC auf, dennoch waren diese meist von geringer Schwere (CTCAE ≤ 2) und führten nur in zwei Fällen zum Studienabbruch. Die Gesamtrate der gastrointestinalen TEAE war vergleichbar mit der, die in der Fachinformation von Dacogen® berichtet wird. Die große Mehrheit der TEAE wurde vom Prüfarzt als nicht mit der Studienbehandlung assoziiert eingestuft und kann dementsprechend der zugrundeliegenden Erkrankung und / oder dem zum Teil sehr fortgeschrittenen Alter der Patienten zugerechnet werden. Die Rate der Studienabbrüche war mit 18,4 % niedrig und lediglich bei drei Patienten wurden die ursächlichen TEAE als mit der Studienbehandlung assoziiert eingestuft.

Im Vergleich zum bekannten Verträglichkeitsprofil von Dacogen® zeigen sich unter der Anwendung der oralen Fixkombination Decitabin / Cedazuridin keine neuen Sicherheits-signale. Dementsprechend ist das Verträglichkeitsprofil der oralen Fixkombination Decitabin / Cedazuridin mit dem von i. v. Decitabin vergleichbar und die beobachteten TEAE entsprechen denen, die in der untersuchten Population der AML-Patienten zu erwarten sind.

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einer neu diagnostizierten Akuten Myeloischen Leukämie (AML), für die eine Standard-Induktionschemotherapie nicht geeignet ist	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Der Nachweis des Zusatznutzens gemäß § 35a SGB V bzw. die Quantifizierung des Zusatznutzens der Fixkombination Decitabin / Cedazuridin ist anhand der vorliegenden Studie ASTX727-02 aufgrund der zu kurzen aktiv-kontrollierten Phase (Anwendungsdauer der Fixkombination Decitabin / Cedazuridin nicht der Fachinformation entsprechend) formal nicht möglich. Es liegen jedoch Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen vor, die im Folgenden beschrieben werden.

Der Zusatznutzen der oralen Fixkombination Decitabin / Cedazuridin ist durch die Reduzierung der Therapiebelastung für die Patienten gegeben

Das Therapieziel bei Patienten mit Akuter Myeloischer Leukämie (AML), für die eine Standard-Induktionschemotherapie nicht geeignet ist, ist eine möglichst langanhaltende Krankheitskontrolle mit Verlängerung der Überlebensdauer bei gleichzeitiger Aufrechterhaltung einer hohen Lebensqualität. Dabei geht es nicht nur um die Reduzierung von Komplikationen, die als Folge der AML auftreten, sondern auch darum, die sozioökonomischen Umstände der Patienten sowie ihre Wünsche in Bezug auf die gewählte Behandlung individuell zu berücksichtigen. So kann z. B. für Patienten, für die eigentlich eine Standard-Induktionschemotherapie geeignet wäre, die Möglichkeit einer ambulanten statt einer stationären Behandlung wichtiger sein als die größtmögliche Wirksamkeit, sodass sie sich gegen die Standard-Induktionschemotherapie entscheiden.

Die Therapiebelastung der bisherigen Therapieoptionen ist hoch

Die AML zeichnet sich nicht nur durch eine hohe Krankheitslast aus, die bisherigen Behandlungsoptionen gehen auch alle mit einer erheblichen Therapiebelastung einher und nur selten verbessert sich der Gesundheitszustand der Patienten derart, dass eine anschließende kurativ intendierte Behandlung möglich wird. Insbesondere die Notwendigkeit der regelmäßigen Klinik- und Arztbesuche schränken die Lebensqualität und den Alltag der betroffenen Patienten stark ein, umso mehr, wenn sich das Behandlungszentrum weit vom Wohnort entfernt befindet und die Anfahrt viel Zeit in Anspruch nimmt. Mit einem medianen Alter der Patienten um die 70 Jahre ist die AML zudem eine Erkrankung des hohen Lebensalters. Altersbedingte Komorbiditäten und Einschränkungen erschweren die Einhaltung des Therapieregimes zusätzlich.

AML-Patienten präferieren orale Therapien

Der therapeutische Bedarf an oralen Behandlungsoptionen spiegelt sich auch in der Präferenz der Patienten bezüglich der Darreichungsform ihrer Therapie wider. Verschiedene Studien zur Patientenpräferenz hinsichtlich oraler und intravenöser Therapien ergaben, dass Patienten eine orale gegenüber einer intravenösen Darreichungsform bevorzugen. Als einer der häufigsten Gründe hierfür wurde genannt, dass die Behandlung mit oralen Therapien zu Hause stattfinden kann und dies aus Sicht der Patienten komfortabler sei, da z. B. die Anzahl an notwendigen Besuchen im Behandlungszentrum reduziert wird. Des Weiteren gaben Patienten an, dass eine

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

orale Darreichungsform einen einfacheren Umgang mit ihrer Erkrankung und mehr Autonomie bedeuteten würden.

Die orale Fixkombination Decitabin / Cedazuridin deckt den hohen therapeutischen Bedarf

Die orale Fixkombination Decitabin / Cedazuridin ersetzt die bisherige intravenöse bzw. subkutane Gabe von HMA vollumfänglich. Da die Patienten ihre Therapie im häuslichen Umfeld anstatt im Therapiezentrum erhalten, reduzieren sich auch die von vielen Patienten beschriebenen Einschränkungen im Alltag und bei sozialen Aktivitäten. Ferner benötigt eine orale Behandlung im Vergleich zu einer subkutanen oder intravenösen Gabe nur wenig Vorbereitung und die Verabreichung an sich erfolgt innerhalb weniger Sekunden. Zudem wird das Infektionsrisiko der Patienten durch die verringerte Anzahl an Arztbesuchen reduziert. Es ist des Weiteren zu erwarten, dass die Option einer rein oralen Therapie die Adhärenz verbessern wird, insbesondere von jenen Patienten, die zuvor aufgrund von eingeschränkter Mobilität und / oder weiter Entfernung zum Behandlungszentrum Schwierigkeiten hatten, das Therapieregime einzuhalten. Auch die Rate der Therapieabbrüche könnte damit reduziert werden. Zudem ist auch mit finanziellen Einsparungen zu rechnen, da die Fahrtkosten zum Behandlungszentrum reduziert werden und die Kosten für die Herstellung der zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung wegfallen.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass mit der Zulassung der oralen Fixkombination von 35 mg Decitabin mit 100 mg Cedazuridin (Inaqovi[®]) nun zum ersten Mal für Patienten mit neu diagnostizierter *de novo* oder sekundärer AML, für die eine Standard-Induktionstherapie nicht geeignet ist, eine HMA-Monotherapie zur Verfügung steht, welche ausschließlich oral angewendet wird. Die Fixkombination Decitabin / Cedazuridin weist eine mit i.v. Decitabin vergleichbare Wirksamkeit und Verträglichkeit auf und geht gleichzeitig mit einer deutlich geringeren Therapiebelastung einher als die bisher verfügbaren Therapieoptionen. Die Patienten haben erstmalig die Möglichkeit, eine Therapie zu erhalten, die es ihnen erlaubt, die ihnen verbleibende Lebenszeit selbstbestimmter und mit weniger therapiebedingten, einschneidenden Einschränkungen zu verbringen. Die Fixkombination Decitabin / Cedazuridin stellt aufgrund der vorteilhaften Darreichungsform somit eine bedeutsame neue Therapie in der Behandlungsstrategie von AML-Patienten dar, für die eine Standard-Induktionstherapie nicht geeignet ist.

Unter Berücksichtigung der bestverfügbaren Evidenz und dem bisher ungedeckten therapeutischen Bedarf, ergibt sich aus Sicht der Otsuka Pharma GmbH für die orale Fixkombination Decitabin / Cedazuridin als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einer neu diagnostizierten *de novo* oder sekundären Akuten Myeloischen Leukämie (AML), für die eine Standard-Induktionstherapie nicht geeignet ist, ein *Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen*.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Die Akute Myeloische Leukämie (AML; ICD-10: C92.0) ist eine seltene, aggressive und rasch fortschreitende maligne Erkrankung des blutbildenden Systems (Blutkrebs). Sie ist durch eine schlechte Prognose gekennzeichnet und führt unbehandelt innerhalb eines Jahres bei allen Patienten zum Tod. Durch die Einführung wirksamer Medikamente konnte die Prognose insbesondere für jüngere Patienten deutlich verbessert werden, während sie für ältere Patienten (> 70 Jahre) weiterhin schlecht ist. Die betroffenen Patienten zeigen zunächst unspezifische Symptome, die auf die Anämie (z. B. Müdigkeit, verminderte Leistungsfähigkeit, Blässe), die Neutropenie (insbesondere bakterielle Infektionen der Lunge, des Rachens und der Haut sowie systemische Mykosen) und die Thrombozytopenie (Petechien, Ekchymosen, Menorrhagien oder Epistaxis) zurückzuführen sind.

Die Behandlung einer AML sollte an einem hämatologisch-onkologischen Zentrum durchgeführt werden, da die optimale Behandlungsstrategie basierend auf der Einschätzung von erfahrenen Behandlern und patientenindividuell festgelegt werden muss. Hierbei gilt es insbesondere festzustellen, ob eine Standard-Induktionstherapie für den Patienten geeignet ist. Ist die Standard-Induktionstherapie nicht für den Patienten geeignet, wird eine Verlängerung der Überlebensdauer unter Erhaltung einer möglichst hohen Lebensqualität durch die Behandlung angestrebt. Um die Eignung einer Standard-Induktionstherapie festzustellen, erfolgt eine patientenindividuelle Nutzen-Risiko-Abwägung.

Die Zielpopulation umfasst erwachsene Patienten ab 18 Jahren mit einer neu diagnostizierten *de novo* oder sekundären AML, für die eine Standard-Induktionstherapie nicht geeignet ist. Als nicht geeignet gilt die Standard-Induktionstherapie für AML-Patienten, bei denen aufgrund der hohen Toxizität ein höheres Risiko für therapieassoziierte Sterblichkeit besteht. Im Allgemeinen sind dies Patienten ≥ 75 Jahre, Patienten mit relevanten Komorbiditäten (z. B. schwere Herzerkrankungen, schwere Lungenerkrankungen, Niereninsuffizienz mit einer Kreatinin-Clearance < 45 ml/min oder Lebererkrankungen mit einer Gesamtbilirubin-Konzentration $> 1,5$ -fach über dem oberen Normalwert) oder Vorerkrankungen (z. B. Diabetes, zerebrovaskuläre Erkrankungen, rheumatologische Erkrankungen oder Depressionen), Patienten mit einem schlechten Allgemeinzustand (ECOG-PS > 2 bzw. ≥ 3) sowie Patienten

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

mit geringen Heilungschancen aufgrund ungünstiger Zytogenetik. Des Weiteren stellt die Ablehnung der Therapie durch den Patienten ein Ausschlusskriterium für eine Standard-Induktionschemotherapie dar.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Hohe Therapiebelastung aufgrund der intravenösen / subkutanen Applikation

Die AML zeichnet sich nicht nur durch eine hohe Krankheitslast aus, die bisherigen Behandlungsoptionen gehen auch alle mit einer erheblichen Therapiebelastung einher und nur selten verbessert sich der Gesundheitszustand der Patienten derart, dass eine anschließende kurativ intendierte Behandlung möglich wird. Der signifikanten Verlängerung der Überlebensdauer und den höheren Remissionsraten, die insbesondere durch die Kombination aus Venetoclax + HMA erreicht werden, steht die Belastung durch die Therapieregime gegenüber. Die Behandlung der betroffenen Patienten kann sich über Monate oder Jahre erstrecken und je nach angewandter Therapie erfordert die Behandlung eine fünf- bis 10-tägige, intravenöse oder subkutane Verabreichung im Behandlungszentrum in jedem Behandlungszyklus. Da die Behandlung der AML-Patienten, für die eine Standard-Induktionschemotherapie nicht geeignet ist, rein palliativ ausgerichtet ist, besteht das primäre Therapieziel jedoch nicht darin, ausschließlich das Überleben zu verlängern, sondern die Therapiebelastung auf ein Minimum zu reduzieren und eine möglichst hohe Lebensqualität zu gewähren. Insgesamt besteht für die Patienten unter den bisher verfügbaren Therapieoptionen daher eine hohe Therapiebelastung, die nicht selten dazu führt, dass die Patienten die Behandlung abbrechen. Ein rascher Progress der Erkrankung, gefolgt von einer nur kurzen Überlebensdauer ist dann unausweichlich. Der therapeutische Bedarf an oralen Behandlungsoptionen mit vergleichbarer Wirksamkeit zur parenteralen Gabe und einem akzeptablen Nebenwirkungsprofil ist hoch.

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch die Fixkombination Decitabin / Cedazuridin

Durch die Entwicklung der Fixkombination von 35 mg Decitabin mit 100 mg Cedazuridin (Inaqovi[®]) steht nun zum ersten Mal für Patienten, für die eine Standard-Induktionschemotherapie nicht geeignet ist, eine HMA zur Verfügung, welche ausschließlich oral angewendet wird. Die Fixkombination Decitabin / Cedazuridin ersetzt somit die intravenöse bzw. subkutane Gabe vollumfänglich. Durch die orale Darreichungsform werden infusionsbedingte Reaktionen oder Reaktionen an der Einstichstelle gänzlich vermieden und die Therapiebelastung der Patienten deutlich reduziert. Auch die Implantation eines Portkatheters ist nicht mehr notwendig und es entfallen jegliche damit zusammenhängende Komplikationen und Arztbesuche. Da die Patienten ihre Therapie im häuslichen Umfeld anstatt im Therapiezentrum erhalten, reduzieren sich auch die von vielen Patienten beschriebenen Einschränkungen im Alltag und bei sozialen Aktivitäten. Zudem kann sowohl im alltäglichen Leben als auch in besonderen Situationen, wie bspw. der COVID-19-Pandemie, das Infektionsrisiko für die Patienten deutlich reduziert werden. Ferner benötigt eine orale Behandlung im

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Vergleich zu einer subkutanen oder intravenösen Anwendung nur wenig Vorbereitung und die Verabreichung an sich erfolgt innerhalb weniger Sekunden. Es ist des Weiteren zu erwarten, dass die Option einer rein oralen Therapie die Adhärenz verbessern wird, insbesondere von jenen Patienten, die zuvor aufgrund von eingeschränkter Mobilität und / oder weiter Entfernung zum Behandlungszentrum Schwierigkeiten hatten, das Therapieregime einzuhalten. Auch die Rate der Therapieabbrüche könnte damit reduziert werden. Die arzneimittelbezogenen, regelmäßigen Arztbesuche reduzieren sich auf einen je Zyklus bzw. 13 im Jahr, wodurch die Adhärenz weiter gefördert wird.

Die Fixkombination Decitabin / Cedazuridin stellt aufgrund der vorteilhaften Darreichungsform somit eine bedeutsame neue Therapie in der Behandlungsstrategie von AML-Patienten dar, für die eine Standard-Induktionschemotherapie nicht geeignet ist.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einer neu diagnostizierten Akuten Myeloischen Leukämie (AML), für die eine Standard-Induktionschemotherapie nicht geeignet ist	517–748
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einer neu diagnostizierten Akuten Myeloischen Leukämie (AML), für die eine Standard-Induktionschemotherapie nicht geeignet ist	Erwachsene Patienten mit einer neu diagnostizierten AML, für die eine Standard-Induktionschemotherapie nicht geeignet ist	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen	517–748
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einer neu diagnostizierten Akuten Myeloischen Leukämie (AML), für die eine Standard-Induktionschemotherapie nicht geeignet ist	88.570,69 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einer neu diagnostizierten Akuten Myeloischen Leukämie (AML), für die eine Standard-Induktionstherapie nicht geeignet ist	Venetoclax + Azacitidin	Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter AML, die nicht für eine intensive Chemotherapie geeignet sind	120.415,63 €
		Venetoclax + Decitabin	Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter AML, die nicht für eine intensive Chemotherapie geeignet sind	164.087,83 €
		Glasdegib + LDAC	Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter <i>de novo</i> oder sekundärer AML, die nicht für eine Standard-Induktionstherapie infrage kommen	119.917,33 €
		Azacitidin	Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter AML, die nicht für eine intensive Chemotherapie geeignet sind	43.452,50 €
		Decitabin	Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter AML, die nicht für eine intensive Chemotherapie geeignet sind	87.124,70 €
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. AML: Akute Myeloische Leukämie; LDAC: Low-dose cytarabine (Niedrigdosiertes Cytarabin)</p>				

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung muss durch einen Arzt eingeleitet und überwacht werden, der über Erfahrungen in der Anwendung von Krebstherapien verfügt.

Dosierung

Die empfohlene Dosis von Inaqovi® beträgt 1 Tablette einmal täglich an den Tagen 1 bis 5 eines jeden 28-tägigen Behandlungszyklus. Die Zyklen sind alle 28 Tage zu wiederholen. Die Behandlung muss mindestens 4 Zyklen lang fortgesetzt werden, bis zur Krankheitsprogression oder dem Auftreten nicht akzeptabler Toxizität. Ein vollständiges oder teilweises Ansprechen kann länger als 4 Zyklen benötigen.

Dosisanpassungen

Hämatologische Nebenwirkungen

Der nächste Zyklus muss aufgeschoben werden, wenn die absolute Neutrophilenzahl (ANC) unter $1,0 \times 10^9 / l$ und die Thrombozytenzahl unter $50 \times 10^9 / l$ fallen, ohne dass eine aktive Erkrankung vorliegt. Das Differentialblutbild (Diff-BB) ist zu kontrollieren, bis die ANC mindestens $1,0 \times 10^9 / l$ und die Thrombozytenzahl mindestens $50 \times 10^9 / l$ betragen.

Wenn keine aktiven Erkrankungen vorliegen:

- Bei Besserung der hämatologischen Werte (ANC mindestens $1,0 \times 10^9 / l$ und Thrombozytenzahl mindestens $50 \times 10^9 / l$) innerhalb von 2 Wochen nach dem letzten Behandlungszyklus ist die Behandlung mit der gleichen Dosis fortzusetzen.
- Wenn keine Besserung der hämatologischen Werte (ANC mindestens $1,0 \times 10^9 / l$ und Thrombozytenzahl mindestens $50 \times 10^9 / l$) innerhalb von 2 Wochen nach dem letzten Behandlungszyklus eintritt:
 - Die Behandlung muss um bis zu weitere 2 Wochen aufgeschoben werden UND

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Der Patient muss die Behandlung an den Tagen 1 bis 4 mit einer verringerten Dosis fortsetzen. Bleibt die Myelosuppression nach einer Dosisverringering bestehen, sind weitere Dosisverringeringen gemäß der in Tabelle 1-13 aufgeführten Reihenfolge zu erwägen.
- Je nach klinischer Notwendigkeit bleibt die Dosis bei anschließenden Zyklen gleich oder wird erhöht.

Patienten mit aktiver Erkrankung müssen mindestens 4 Behandlungszyklen erhalten. Siehe Tabelle 1-13.

Tabelle 1-13: Empfohlene Dosisverringeringen bei Myelosuppression

Dosisverringering	Dosis
Erste	1 Tablette einmal täglich an den Tagen 1 bis 4
Zweite	1 Tablette einmal täglich an den Tagen 1 bis 3
Dritte	1 Tablette einmal täglich an den Tagen 1, 3 und 5

Anhaltende schwere Neutropenie und febrile Neutropenie erfordern eine unterstützende Behandlung (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Nicht-hämatologische Nebenwirkungen

Bei Auftreten der folgenden nicht-hämatologischen Nebenwirkungen müssen anschließende Behandlungszyklen aufgeschoben und nach Abklingen mit der gleichen oder verringerten Dosis wiederaufgenommen werden:

- Kreatinin im Serum bei mindestens 2 mg / dl
- Bilirubin im Serum bei mindestens dem 2-Fachen der oberen Normgrenze (ONG)
- Alaninaminotransferase (ALT) oder Aspartataminotransferase (AST) bei mindestens dem 2-Fachen der ONG
- Aktive oder unkontrollierte Infektion

Dosisanpassungen bei allen anderen Nebenwirkungen des Grades 3 oder höher sind gemäß geltender Therapierichtlinien vorzunehmen.

Art der Anwendung

Inaqovi® ist zum Einnehmen. Die Tabletten müssen jeden Tag zu etwa dem gleichen Zeitpunkt im Ganzen mit Wasser geschluckt werden. Es dürfen 2 Stunden vor und 2 Stunden nach Einnahme des Arzneimittels keine Nahrungsmittel verzehrt werden, um ein mögliches Ausbleiben der Wirksamkeit zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation). Um Hautkontakt oder die Freisetzung der Wirkstoffe in die Luft zu verhindern, dürfen die Tabletten

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung***Myelosuppression***

Unter der Behandlung kann es zu schwerwiegender Myelosuppression, auch mit tödlichem Ausgang, kommen (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Vor Behandlungsbeginn, vor Beginn jedes Behandlungszyklus und bei klinischer Notwendigkeit muss ein Differentialblutbild zur Kontrolle des Ansprechens und der Toxizität erstellt werden. Bei Bedarf müssen Wachstumsfaktoren und antiinfektive Therapien zur Behandlung oder vorbeugend angewendet werden. Der anschließende Zyklus muss aufgeschoben und den Empfehlungen entsprechend mit der gleichen oder verringerten Dosis wiederaufgenommen werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8 der Fachinformation). Patienten sind auf Anzeichen und Symptome von Infektionen zu überwachen und umgehend zu behandeln.

Neutropenie

Unterstützende Behandlungen beinhalten die prophylaktische Gabe von Antibiotika und / oder unterstützenden Wachstumsfaktoren (z. B. G-CSF) bei Neutropenie nach geltenden Therapierichtlinien. Bedingungen, unter denen die Anwendung aufgeschoben werden muss, siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Bei Patienten, die intravenös Decitabin erhielten, wurde über Fälle von interstitieller Lungenerkrankung (ILD) (einschließlich Lungeninfiltrate, organisierende Pneumonie und Lungenfibrose) ohne Anzeichen einer infektiösen Ursache berichtet. Patienten mit akutem Einsetzen oder unerklärlicher Verschlechterung von Lungensymptomen müssen sorgfältig untersucht werden, um eine ILD auszuschließen. Wird eine ILD bestätigt, muss eine angemessene Behandlung eingeleitet werden (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Leberfunktionsstörung

Die Anwendung bei Patienten mit Leberfunktionsstörung wurde nicht untersucht. Bei der Anwendung des Arzneimittels bei Patienten mit Leberfunktionsstörung und bei Patienten, die Anzeichen oder Symptome einer Leberfunktionsstörung entwickeln, ist Vorsicht geboten. Leberfunktionstests müssen vor Therapiebeginn, vor Beginn jedes Behandlungszyklus und bei klinischer Notwendigkeit durchgeführt werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2 der Fachinformation).

Nierenfunktionsstörung

Die Anwendung bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung wurde nicht untersucht. Bei der Anwendung des Arzneimittels bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (CrCl < 30 ml / min) ist Vorsicht geboten. Nierenfunktionstests müssen vor Therapiebeginn,

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

vor Beginn jedes Behandlungszyklus und bei klinischer Notwendigkeit durchgeführt werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2 der Fachinformation).

Kardiale Erkrankungen

Patienten mit schwerer dekompensierter Herzinsuffizienz oder klinisch instabilen kardialen Erkrankungen in der Anamnese waren von den klinischen Studien ausgeschlossen, sodass die Sicherheit und Wirksamkeit des Arzneimittels bei diesen Patienten nicht untersucht wurden. Nach Markteinführung von intravenös verabreichtem Decitabin wurde über Fälle von Kardiomyopathie mit Herzdekompensation berichtet, die in einigen Fällen nach Behandlungsabbruch, Dosisverringering oder entsprechender Behandlung reversibel waren (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Patienten, insbesondere solche mit einer bekannten kardialen Erkrankung in der Anamnese, müssen auf Anzeichen und Symptome einer Herzinsuffizienz überwacht werden.

Differenzierungssyndrom

Nach Markteinführung von intravenös verabreichtem Decitabin wurden bei Patienten, die Decitabin erhielten, Fälle eines Differenzierungssyndroms (auch bekannt als Retinsäuresyndrom) berichtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Das Differenzierungssyndrom kann tödlich sein (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Bei ersten Symptomen oder Anzeichen eines Differenzierungssyndroms muss eine Behandlung mit hochdosierten intravenösen Kortikosteroiden und eine hämodynamische Überwachung in Erwägung gezogen werden. Die Behandlung muss bis zum Abklingen der Symptome vorübergehend unterbrochen werden. Bei Wiederaufnahme der Behandlung ist Vorsicht geboten.

Anwendung von Antiemetika

Während der Behandlung können Übelkeit und Erbrechen auftreten. Zur Minimierung von Übelkeit und Erbrechen sollte vor jeder Dosis die Anwendung einer Standardtherapie mit Antiemetika erwogen werden.

Sonstige Bestandteile

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

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

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen***Wirkung anderer Arzneimittel auf Inaqovi®***

Decitabin und Cedazuridin sind keine Substrate oder Inhibitoren der Cytochrom-P450-Enzyme (CYP450). Wechselwirkungen mit CYP-Inhibitoren oder -Induktoren sind daher nicht zu erwarten.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier***Cytidin-Desaminase-Inhibitoren***

Da Decitabin ein Substrat des Enzyms Cytidin-Desaminase (CDA) ist, das Decitabin verstoffwechselt und in eine inaktive desaminierte Form überführt, sollten andere Arzneimittel, die CDA hemmen, vermieden werden, da die gemeinsame Anwendung zu einer erhöhten Exposition gegenüber Decitabin führen kann.

Wirkung von Inaqovi® auf andere Arzneimittel***Arzneimittel, die durch Cytidin-Desaminase verstoffwechselt werden***

Cedazuridin ist ein Inhibitor von CDA und erhöht somit nach oraler Gabe die Exposition gegenüber Decitabin. Die gemeinsame Anwendung von Inaqovi® mit Arzneimitteln, die durch CDA verstoffwechselt werden (d. h. Cytarabin, Gemcitabin, Azacitidin), kann zu erhöhter systemischer Exposition führen und die Toxizität dieser Arzneimittel möglicherweise verstärken. Die gemeinsame Anwendung von Inaqovi® mit Arzneimitteln, die vorwiegend durch CDA verstoffwechselt werden, sollte vermieden werden.

Nahrung

Wurde Decitabin zusammen mit einer fettreichen, kalorienreichen Mahlzeit angewendet, verringerte sich die Gesamtexposition gegenüber Decitabin nachweislich (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit***Frauen im gebärfähigen Alter / Kontrazeption bei Männern und Frauen***

Aufgrund des genotoxischen Potentials von Decitabin (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation) müssen Frauen im gebärfähigen Alter während der Behandlung mit Inaqovi® und für 6 Monate nach Abschluss der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden, um eine Schwangerschaft zu vermeiden. Männer sollten zuverlässige Verhütungsmethoden anwenden und darauf hingewiesen werden, während der Behandlung mit Inaqovi® und für 3 Monate nach Beendigung der Behandlung kein Kind zu zeugen (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation). Die Anwendung von Decitabin und Cedazuridin zusammen mit hormonalen Kontrazeptiva wurde nicht untersucht.

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur begrenzte Erfahrungen beim Menschen mit der Anwendung von Decitabin und Cedazuridin bei Schwangeren vor. Basierend auf den Ergebnissen aus embryofetalen, tierexperimentellen Studien zur Toxizität (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation) kann Inaqovi® möglicherweise den Fetus schädigen, wenn es Schwangeren verabreicht wird. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation). Die Anwendung von Inaqovi® während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht zuverlässig verhüten, wird nicht empfohlen. Bevor mit der Behandlung begonnen wird, sollte ein Schwangerschaftstest bei allen Frauen im gebärfähigen Alter durchgeführt werden. Falls Inaqovi® während der Schwangerschaft angewendet wird oder eine Patientin während der Anwendung dieses

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Arzneimittels schwanger wird, ist die Patientin über eine potenzielle Gefährdung für den Fetus aufzuklären.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Decitabin, Cedazuridin oder deren Metaboliten in die Muttermilch übergehen. Ein Risiko für das Neugeborene / Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Inaqovi® ist während der Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation).

Fertilität

Es liegen keine Daten zur Wirkung von Decitabin und Cedazuridin auf die Fertilität beim Menschen vor. In Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe wurden bei Mäusen toxische Wirkungen auf die Eierstöcke und Hoden, einschließlich Mutagenität, beobachtet. Aufgrund der Möglichkeit einer Zeugungsunfähigkeit oder Unfruchtbarkeit in der Folge einer Therapie sollten Männer vor dem Beginn der Behandlung eine Beratung zur Spermakonservierung einholen und Frauen im gebärfähigen Alter sollten sich zur Möglichkeit einer Kryokonservierung von Eizellen beraten lassen. Vor Behandlungsbeginn oder Schwangerschaftsplanung sind die oben aufgeführten Handlungsempfehlungen in Erwägung zu ziehen (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Inaqovi® hat mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Patienten sind darauf hinzuweisen, dass während der Behandlung Nebenwirkungen wie beispielsweise eine Anämie auftreten könnten. Daher wird empfohlen, beim Führen von Fahrzeugen oder beim Bedienen von Maschinen vorsichtig zu sein.

Überdosierung***Anzeichen und Symptome***

Eine Überdosierung kann zu einer Zunahme von Myelosuppression und mit Neutropenie im Zusammenhang stehenden Infektionen wie Pneumonie und Sepsis führen.

Behandlung

Für das Arzneimittel ist kein Antidot zur Behandlung einer Überdosierung bekannt. Im Fall einer Überdosierung müssen Patienten engmaschig auf Anzeichen oder Symptome von Nebenwirkungen überwacht und eine angemessene symptomatische Behandlung eingeleitet werden.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung***Sichere Handhabung der Inaqovi® Filmtabletten***

Die Handhabung der Inaqovi® Filmtabletten sollte gemäß der Leitlinien zur Handhabung zytotoxischer Arzneimittel erfolgen unter Beachtung der aktuellen lokalen Empfehlungen und / oder Vorschriften. Sofern der äußere Überzug der Tablette intakt ist, besteht kein Risiko

beim Umgang mit Inaqovi[®] Filmtabletten. Inaqovi[®] Filmtabletten dürfen nicht zerdrückt oder geteilt werden.

Entsorgung

Nicht verwendetes Arzneimittel ist in Übereinstimmung mit den entsprechenden lokalen Bestimmungen zur Entsorgung von zytotoxischen Arzneimitteln zu vernichten.