

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Decitabin / Cedazuridin (Inaqovi[®])

Otsuka Pharma GmbH

Modul 4A

Behandlung von erwachsenen Patienten mit einer neu diagnostizierten Akuten Myeloischen Leukämie (AML), für die eine Standard-Induktionschemotherapie nicht in Frage kommt

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	9
Abkürzungsverzeichnis	10
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4	14
4.2 Methodik	25
4.2.1 Fragestellung	25
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	26
4.2.3 Informationsbeschaffung	30
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	30
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	30
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	31
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA	33
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien	34
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise	34
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	36
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	36
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien	37
4.2.5.3 Meta-Analysen	59
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	60
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	61
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	62
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	65
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	65
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	65
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	65
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	67
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	69
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA	69
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	70
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	71
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	71
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene	73
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien	74
4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT	74
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT	79
4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT	81

4.3.2	Weitere Unterlagen.....	81
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien.....	81
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	81
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	82
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	82
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	82
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	84
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT.....	85
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	85
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	85
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	85
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	86
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	86
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	87
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	87
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	88
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	88
4.3.2.3.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers	88
4.3.2.3.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	92
4.3.2.3.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	94
4.3.2.3.1.4	Studien aus der Suche auf der G-BA-Internetseite.....	94
4.3.2.3.1.5	Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten	95
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	96
4.3.2.3.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	96
4.3.2.3.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	110
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	111
4.3.2.3.3.1	Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte – weitere Untersuchungen	113
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	146
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	147
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	147
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	147
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	148
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	156
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	157
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	157
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	157
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	158
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	158

4.6 Referenzliste.....	159
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche	165
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	172
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....	174
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....	175
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT	198
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten	220
Anhang 4-G : Ergänzende Tabellen	239

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Einschlusskriterien der Studien für die Nutzenbewertung der Fixkombination Decitabin / Cedazuridin.....	15
Tabelle 4-2: Ausschlusskriterien der Studien für die Nutzenbewertung der Fixkombination Decitabin / Cedazuridin	16
Tabelle 4-3: Zusammenfassung der Ergebnisse aus ASTX727-02.....	17
Tabelle 4-4: Übersicht der Einschlusskriterien (Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel).....	27
Tabelle 4-5: Übersicht der Ausschlusskriterien (Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel).....	28
Tabelle 4-6: Übersicht der im vorliegenden Dossier dargestellten patientenrelevanten Endpunkte.....	39
Tabelle 4-7: Definitionen der Ansprechkategorien in der Studie ASTX727-02.....	43
Tabelle 4-8: Definitionen von Progression und Rezidiv in der Studie ASTX727-02.....	48
Tabelle 4-9: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	66
Tabelle 4-10: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	67
Tabelle 4-11: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	69
Tabelle 4-12: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	70
Tabelle 4-13: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	71
Tabelle 4-14: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	72
Tabelle 4-15: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	73
Tabelle 4-16: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	73
Tabelle 4-17: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	74
Tabelle 4-18: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	74
Tabelle 4-19: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	77
Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	78

Tabelle 4-21: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	78
Tabelle 4-22 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	80
Tabelle 4-23: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>.....	80
Tabelle 4-24: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	82
Tabelle 4-25: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	83
Tabelle 4-26: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	83
Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	83
Tabelle 4-28: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	84
Tabelle 4-29: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	86
Tabelle 4-30: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	86
Tabelle 4-31: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	86
Tabelle 4-32: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	87
Tabelle 4-33: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	89
Tabelle 4-34: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel ...	91
Tabelle 4-35: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	94
Tabelle 4-36: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	95
Tabelle 4-37: Studienpool – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	96
Tabelle 4-38: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	97
Tabelle 4-39: Charakterisierung der Interventionen – Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	99
Tabelle 4-40: Charakterisierung der Studienpopulationen – Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel	99
Tabelle 4-41: Vorerkrankungen der Patienten nach Alterskohorte (< 75 Jahre, ≥ 75 Jahre) – Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel	106
Tabelle 4-42: Komorbiditäten der Patienten < 75 Jahre zu Studieneinschluss, die vom Prüfarzt als nicht mit einer Standard-Induktionstherapie vereinbar eingestuft wurden – Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel	109

Tabelle 4-43: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	111
Tabelle 4-44: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen	111
Tabelle 4-45: Operationalisierung von <i>Gesamtüberleben</i> – weitere Untersuchungen	116
Tabelle 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <i>Gesamtüberleben</i> – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	117
Tabelle 4-47: Ergebnisse für das <i>Gesamtüberleben</i> aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	117
Tabelle 4-48: Operationalisierung von <i>Ansprechen</i> – weitere Untersuchungen.....	118
Tabelle 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <i>Ansprechen</i> – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	121
Tabelle 4-50: Ergebnisse für <i>Ansprechraten</i> aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	121
Tabelle 4-51: Ergebnisse für <i>Zeit bis zum ersten und besten Ansprechen</i> aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	122
Tabelle 4-52: Ergebnisse für <i>Zeit bis zur kompletten Remission</i> aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	123
Tabelle 4-53: Ergebnisse für <i>Dauer der kompletten Remission (CR, CR + CRh)</i> aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	123
Tabelle 4-54: Operationalisierung von <i>Ereignisfreies Überleben</i> – weitere Untersuchungen.....	125
Tabelle 4-55: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <i>Ereignisfreies Überleben</i> – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	126
Tabelle 4-56: Ergebnisse für <i>Ereignisfreies Überleben</i> aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	127
Tabelle 4-57: Operationalisierung von <i>Progressionsfreies Überleben</i> – weitere Untersuchungen.....	128
Tabelle 4-58: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <i>Progressionsfreies Überleben</i> – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	129
Tabelle 4-59: Ergebnisse für <i>Progressionsfreies Überleben</i> aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	130
Tabelle 4-60: Operationalisierung von <i>Transfusionsunabhängigkeit</i> – weitere Untersuchungen.....	131
Tabelle 4-61: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <i>Transfusionsunabhängigkeit</i> – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	132
Tabelle 4-62: Ergebnisse für <i>Transfusionsunabhängigkeit</i> – aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	132
Tabelle 4-63: Ergebnisse für <i>Transfusionsunabhängigkeit – Transfusionsstatus vor und nach der Behandlung</i> – aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	133
Tabelle 4-64: Operationalisierung von <i>Decitabin-Exposition</i> – weitere Untersuchungen	134

Tabelle 4-65: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <i>Decitabin-Exposition</i> – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	135
Tabelle 4-66: Ergebnisse für <i>Decitabin-Exposition</i> aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	136
Tabelle 4-67: Operationalisierung von <i>Maximale %LINE-1-Demethylierung</i> – weitere Untersuchungen.....	136
Tabelle 4-68: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <i>Maximale %LINE-1-Demethylierung</i> – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	137
Tabelle 4-69: Ergebnisse für <i>Maximale %LINE-1-Demethylierung</i> aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	138
Tabelle 4-70: Operationalisierung von <i>Verträglichkeit</i> – weitere Untersuchungen	139
Tabelle 4-71: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <i>Verträglichkeit</i> – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	141
Tabelle 4-72: Ergebnisse für <i>Verträglichkeit – Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse</i> aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	141
Tabelle 4-73: Ergebnisse für <i>Verträglichkeit – TEAE nach SOC und PT</i> aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	143
Tabelle 4-74: Ergebnisse für <i>Verträglichkeit – Schwerwiegende TEAE nach SOC und PT</i> aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	144
Tabelle 4-75: Ergebnisse für <i>Verträglichkeit – Schwere TEAE (CTCAE \geq 3) nach SOC und PT</i> aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	145
Tabelle 4-76: Ergebnisse für <i>Verträglichkeit – Studienabbrüche aufgrund von TEAE</i> nach SOC und PT aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	146
Tabelle 4-77: Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen	147
Tabelle 4-78: Zusammenfassung der Ergebnisse aus ASTX727-02.....	149
Tabelle 4-79: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	157
Tabelle 4-80 (Anhang): Dokumentation der Suchstrategie für randomisierte kontrollierte Studien mit der Fixkombination Decitabin / Cedazuridin zur Behandlung von AML-Patienten, für die eine Standard-Induktionstherapie nicht geeignet ist in EMBASE..	166
Tabelle 4-81 (Anhang): Dokumentation der Suchstrategie für randomisierte kontrollierte Studien mit der Fixkombination Decitabin / Cedazuridin zur Behandlung von AML-Patienten, für die eine Standard-Induktionstherapie nicht geeignet ist in MEDLINE	167
Tabelle 4-82 (Anhang): Dokumentation der Suchstrategie für randomisierte kontrollierte Studien mit der Fixkombination Decitabin / Cedazuridin zur Behandlung von AML-Patienten, für die eine Standard-Induktionstherapie nicht geeignet ist in COCHRANE.....	168
Tabelle 4-83 (Anhang): Suchstrategie für weitere Untersuchungen mit der Fixkombination Decitabin / Cedazuridin zur Behandlung von AML-Patienten, für die eine Standard-Induktionstherapie nicht geeignet ist in EMBASE	169

Tabelle 4-84 (Anhang): Suchstrategie für weitere Untersuchungen mit der Fixkombination Decitabin / Cedazuridin zur Behandlung von AML-Patienten, für die eine Standard-Induktionstherapie nicht geeignet ist in MEDLINE	170
Tabelle 4-85 (Anhang): Suchstrategie für weitere Untersuchungen mit der Fixkombination Decitabin / Cedazuridin zur Behandlung von AML-Patienten, für die eine Standard-Induktionstherapie nicht geeignet ist in COCHRANE	171
Tabelle 4-86 (Anhang): Suchstrategie für randomisierte Studien mit der Fixkombination Decitabin / Cedazuridin zur Behandlung von AML-Patienten, für die eine Standard-Induktionstherapie nicht geeignet ist in <i>clinicaltrials.gov</i>	172
Tabelle 4-87 (Anhang): Suchstrategie für randomisierte Studien mit der Fixkombination Decitabin / Cedazuridin zur Behandlung von AML-Patienten, für die eine Standard-Induktionstherapie nicht geeignet ist in <i>EU Clinical Trial Register</i>	173
Tabelle 4-88 (Anhang): Suchstrategie für randomisierte Studien mit der Fixkombination Decitabin / Cedazuridin zur Behandlung von AML-Patienten, für die eine Standard-Induktionstherapie nicht geeignet ist in <i>WHO International Clinical Trials Registry Platform</i>	173
Tabelle 4-89 (Anhang): Ausgeschlossene Studien aus der Suche nach RCT in <i>ClinicalTrials.gov</i> , EU-CTR und WHO-ICTRP	175
Tabelle 4-90 (Anhang): Ausgeschlossene Studien aus der Suche nach weiteren Untersuchungen in <i>ClinicalTrials.gov</i> , EU-CTR und WHO-ICTRP.....	186
Tabelle 4-91 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ASTX727-02	199
Tabelle 4-92 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ASTX727-02.....	221

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	68
Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	93
Abbildung 4-3: Studiendesign der Studie ASTX727-02.....	104
Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Plot für das <i>Gesamtüberleben</i> – Gesamt (<i>Efficacy Analysis Set</i>).....	118
Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Plot für <i>Dauer der kompletten Remission</i> (Patienten mit CR) – Gesamt (<i>Efficacy Analysis Set</i>).....	125
Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Plot für <i>Ereignisfreies Überleben</i> – Gesamt (<i>Efficacy Analysis Set</i>)	128
Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Plot für <i>Progressionsfreies Überleben</i> – Gesamt (<i>Efficacy Analysis Set</i>)	130
Abbildung 4-8 (Anhang): Patientenfluss in der Studie ASTX727-02	219

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AMIce	Arzneimittelinformationssystem
AML	Akute Myeloische Leukämie
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANC	<i>Absolute neutrophil count</i> (absolute Neutrophilenzahl)
ANOVA	<i>Analysis of variance</i> (Varianzanalyse)
AWG	Anwendungsgebiet
AUC	<i>Area under the curve</i> (Fläche unter der Kurve)
BSC	<i>Best-Supportive-Care</i>
CDA	<i>Cytidine deaminase</i> (Cytidin-Desaminase)
CONSORT	<i>Consolidated Standards of Reporting Trials</i>
COVID	<i>Coronavirus disease</i>
CR	<i>Complete response</i> (Komplette Remission)
CRh	<i>Complete response with partial hematologic recovery</i> (Komplette Remission mit teilweise 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)
CSP	<i>Clinical study protocol</i> (Studienprotokoll)
CSR	<i>Clinical study report</i> (Studienbericht)
CTCAE	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
CV	<i>Coefficient of Variance</i> (Varianzkoeffizient)
DFS	<i>Disease-free survival</i> (krankheitsfreies Überleben)
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DL _{CO}	<i>Diffusion Capacity of the Lungs for Carbon Monoxide</i> (Diffusionskapazität der Lunge für Kohlenmonoxid, Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität)
DNMT	DNA-Methyltransferase
ECOG-PS	<i>Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status</i>
EFS	<i>Event-free survival</i> (ereignisfreies Überleben)
ELN	<i>European LeukemiaNet</i>

EMA	<i>European Medicines Agency</i> (Europäische Arzneimittel-Agentur)
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
EU	Europäische Union
EU-CTR	<i>EU Clinical Trials Register</i>
FAB	<i>French-American-British</i>
FEV ₁	Einsekundenkapazität
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
Geom. LSM	Geometrische <i>Least Square Means</i> (Geometrische Least-Square-Mittelwerte)
HMA	<i>Hypomethylating agent</i> (hypomethylierende Substanz)
HSZT	hämatopoetische Stammzelltransplantation
intraind.	intraindividuell
i.v.	intravenös
ICTRP	<i>International Clinical Trials Registry Platform</i>
ITT	<i>Intention To Treat</i>
IWG	<i>International Working Group for Diagnosis, Standardization of Response Criteria, Treatment Outcomes, and Reporting Standards for Therapeutic Trials in Acute Myeloid Leukemia</i>
k. A.	keine Angaben
KI	Konfidenzintervall
KOF	Körperoberfläche
K-M	Kaplan-Meier
LDAC	<i>Low-dose cytarabine</i> (niedrigdosiertes Cytarabin)
LINE-1	<i>Long interspersed nuclear element 1</i>
LLOQ	<i>Lower limit of quantification</i> (untere Nachweisgrenze)
ln	Natürlicher Logarithmus
LSM	<i>Least Squares Means</i> (Least-Square-Mittelwerte)
MDS	Myelodysplastisches Syndrom
MedDRA	<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>
MMRM	<i>Mixed Model for Repeated Measures</i>
MSE	<i>Mean squared error</i> (mittlerer quadratischer Fehler)
MW	Mittelwert
n. d.	nicht durchgeführt
NB	nicht bestimmbar

NCI	<i>National Cancer Institute</i>
OS	<i>Overall survival</i> (Gesamtüberleben)
PD	<i>Progressive disease</i> (progressive Erkrankung)
PFS	<i>Progression-free survival</i> (progressionsfreies Überleben)
PK	Pharmakokinetik
PR	<i>Partial response</i> (Partielles Ansprechen)
PT	<i>Preferred Term</i> nach MedDRA
RCT	<i>Randomized Controlled Trial</i>
SAP	<i>Statistical analysis plan</i> (statistischer Analyseplan)
SD	<i>Standard deviation</i> (Standardabweichung)
StD	<i>Stable disease</i> (stabile Erkrankung)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQs	<i>Standardised MedDRA Queries</i>
SOC	<i>System Organ Class</i> nach MedDRA
STROBE	<i>Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology</i>
SUE	Schwerwiegendes UE
TEAE	<i>Treatment emergent adverse event</i> (unerwünschtes Ereignis nach der ersten Gabe der Studienmedikation)
TREND	<i>Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design</i>
UE	Unerwünschtes Ereignis
UESI	Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	<i>World Health Organization</i>
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.

Fragestellung

Die Fixkombination der Wirkstoffe Decitabin und Cedazuridin (Handelsname: Inaqovi®) wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einer neu diagnostizierten *de novo* oder sekundären Akuten Myeloischen Leukämie (AML), für die eine Standard-Induktionschemotherapie nicht in Frage kommt. Die im vorliegenden Dossier zu beantwortende Fragestellung lautet dementsprechend:

Wie groß ist das Ausmaß des Zusatznutzens der Fixkombination Decitabin / Cedazuridin (Inaqovi®) bezüglich patientenrelevanter Endpunkte bei der Behandlung von Patienten mit neu diagnostizierter AML, für die eine Standard-Induktionschemotherapie nicht in Frage kommt?

Der G-BA legte die Kombinationstherapien Venetoclax + Azacitidin, Venetoclax + Decitabin und Glasdegib + niedrig dosiertes Cytarabin (LDAC) sowie die Monotherapie mit Azacitidin oder Decitabin als gleichermaßen zweckmäßige Vergleichstherapien (zVT) fest.

Im vorliegenden 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. Anhand des Vergleichs der Bioverfügbarkeit der oral verabreichten Fixkombination Decitabin / Cedazuridin mit der von i.v. verabreichtem Decitabin wurde die Bioäquivalenz der beiden Darreichungsformen nachgewiesen. Aus dieser Bioäquivalenz lässt sich 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.

Datenquellen

Zur Bewertung des Zusatznutzens wird die zulassungsbegründende, pivotale Studie ASTX727-02 herangezogen. Hierbei handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, offene Cross-Over-Studie der Phase III zur Untersuchung der Bioäquivalenz, der Verträglichkeit und der Wirksamkeit der oralen Fixkombination Decitabin / Cedazuridin (ASTX727) im Vergleich zu i.v. verabreichtem Decitabin. 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 (Abbildung 4-3). Für die aktiv-kontrollierte Phase wurden die Patienten 1:1 auf die zwei Behandlungsarme (Intervention: Fixkombination Decitabin / Cedazuridin; Kontrolle: i.v. Decitabin) randomisiert. Nach Beendigung des ersten Zyklus wechselten die Patienten für den zweiten Zyklus in den jeweils anderen Behandlungsarm. In der einarmigen Phase wurden die Patienten so lange mit der Fixkombination Decitabin / Cedazuridin weiterbehandelt bis eines der folgenden Ereignisse eintrat: Auftreten einer Krankheitsprogression oder einer inakzeptablen Toxizität, Zurückziehen der Einwilligungserklärung oder Ausscheiden aus der Studie.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Für die Nutzenbewertung der Fixkombination Decitabin / Cedazuridin sind Studien relevant, in denen die Fixkombination Decitabin / Cedazuridin im Vergleich zu i.v. verabreichtem Decitabin untersucht wird. Hierbei werden insbesondere Studien von höchster Evidenzstufe (RCT) und niedrigem Verzerrungspotenzial herangezogen. Um die publizierte Evidenz zur Fixkombination Decitabin / Cedazuridin vollumfänglich darzustellen, wurde zusätzlich zu der Suche nach RCTs auch nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel gesucht, die keine RCT sind. Die ausführlichen Ein- und Ausschlusskriterien sind in Tabelle 4-1 und Tabelle 4-2 definiert.

Tabelle 4-1: Einschlusskriterien der Studien für die Nutzenbewertung der Fixkombination Decitabin / Cedazuridin

Einschlusskriterien (E)			Begründung
E1	Population	Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter AML, für die eine Standard-Induktionstherapie nicht geeignet ist	Patientenpopulation wie im Anwendungsgebiet der Fixkombination Decitabin / Cedazuridin definiert [1]
E2	Intervention	<u>Für RCT:</u> Fixkombination Decitabin / Cedazuridin gemäß Fachinformation <u>Für weitere Untersuchungen:</u> Fixkombination Decitabin / Cedazuridin gemäß Fachinformation	Dosierung und Anwendung gemäß Fachinformation
E3	Komparator	<u>Für RCT:</u> Decitabin <u>Für weitere Untersuchungen:</u> ^a Einarmige Studien: Nicht zutreffend Vergleichende, nicht randomisierte Studien: Decitabin	Der G-BA hat im vorliegenden AWG die Kombinationstherapien Venetoclax + Azacitidin, Venetoclax + Decitabin und Glasdegib + niedrig dosiertes Cytarabin (LDAC) sowie die Monotherapien Azacitidin und Decitabin als zVT benannt. Aus dieser Liste wurde Decitabin als zVT für diese Nutzenbewertung bestimmt.
E4	Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt (Mortalität, Morbidität, Lebensqualität, Verträglichkeit) wurde berichtet	Vgl. 5. Kapitel § 3 der Verfo des G-BA
E5	Studiendesign	<u>Für RCT:</u> Randomisierte, kontrollierte Studien <u>Für weitere Untersuchungen:</u> ^a Klinische Studien, interventionelle Studien	RCTs bieten aufgrund ihres Designs die höchste Ergebnissicherheit (Bewertung auf Basis der höchsten Evidenzstufe (5. Kapitel § 5 Abs. 3 Satz 2 der Verfo des G-BA). Um die verfügbare Evidenz zur Fixkombination Decitabin / Cedazuridin umfassend darzustellen, werden auch Studien berücksichtigt, die keine RCT sind.

Einschlusskriterien (E)			Begründung
E6	Studiendauer	Mindestens 4 Zyklen á 28 Tage	Generell sind Studien in der Onkologie ereignisgesteuert und Studiendauern variieren daher. Hier wird als Studiendauer die Mindestanwendungsdauer der Fixkombination Decitabin / Cedazuridin gemäß der Zulassung [1] definiert.
E7	Ergebnisdarstellung	Studienbericht, Volltextpublikation in Fachjournal oder ausführliche Ergebnisdarstellung in Studienregistern	Mindestmaß an Informationsgehalt zur Bewertung des Zusatznutzens auf Basis der Kriterien der evidenzbasierten Medizin
<p>a: Um die verfügbare Evidenz zur Fixkombination Decitabin / Cedazuridin umfassend darzustellen, werden auch Studien berücksichtigt, die keine RCT sind.</p> <p>AML: Akute Myeloische Leukämie; AWG: Anwendungsgebiet; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; LDAC: <i>Low-dose cytarabine</i> (niedrigdosiertes Cytarabin); RCT: <i>Randomised controlled trial</i> (randomisierte, kontrollierte Studie); VerfO: Verfahrensordnung</p>			

Tabelle 4-2: Ausschlusskriterien der Studien für die Nutzenbewertung der Fixkombination Decitabin / Cedazuridin

Ausschlusskriterien (A)		
A1	Population	Andere Indikation als E1, AML-Patienten < 18 Jahre, AML-Patienten, für die eine Standard-Induktionstherapie geeignet ist
A2	Intervention	Andere Intervention als E2, Dosierung oder Applikation entspricht nicht der Fachinformation
A3	Komparator	<u>Für RCT:</u> Andere Wirkstoffe als E3, Placebo, <i>Best-Supportive-Care</i> <u>Für weitere Untersuchungen:</u> ^a Nicht zutreffend
A4	Endpunkte	Keine patientenrelevanten Endpunkte
A5	Studiendesign	<u>Für RCT:</u> Anderes Studiendesign als E5 <u>Für weitere Untersuchungen:</u> ^a Nicht-interventionelle Studien, retrospektive Beobachtungsstudien, systematische Reviews, Meta-Analysen
A6	Studiendauer	Kürzere Studiendauer als E6
A7	Ergebnisdarstellung	Keine Volltextpublikation mit primären Studiendaten, Konferenzabstract, Poster, Studienregistereintrag ohne Ergebnisbericht, Publikation nicht auf Deutsch oder Englisch verfügbar
<p>a: Um die verfügbare Evidenz zur Fixkombination Decitabin / Cedazuridin umfassend darzustellen, werden auch Studien berücksichtigt, die keine RCT sind.</p> <p>AML: Akute Myeloische Leukämie; RCT: <i>Randomised controlled trial</i> (randomisierte, kontrollierte Studie)</p>		

Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen

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 Aussagekraft der Nachweise werden gemäß der Modulvorlage anhand des CONSORT-Statements (Anhang 4-E) dargestellt und die Bewertung des Verzerrungspotenzials erfolgt endpunktspezifisch anhand der Vorgaben in Anhang 4-F.

Da die aktiv-kontrollierte Phase der Studie nicht den Einschlusskriterien für RCT entspricht und zudem die Wirksamkeitsendpunkte erst in der einarmigen Phase der Studie erhoben wurden, wird auf eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene verzichtet. Die Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene erfolgte im Rahmen der Diskussion der Ergebnisse der einzelnen Endpunkte sowie in Abschnitt 4.4.1 bei der Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise. Zudem ist die Bewertung des Verzerrungspotenzials in den Bewertungsbögen in Anhang 4-F dokumentiert.

Die Synthese der Ergebnisse sowie die Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene erfolgten auf Basis der zur Verfügung stehenden Informationen aus den zulassungsrelevanten Dokumenten, d. h. Studienbericht, Studienprotokoll und statistischer Analyseplan.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

In Tabelle 4-3 sind die Ergebnisse der Studie ASTX727-02 zur Wirksamkeit und Verträglichkeit der Fixkombination Decitabin / Cedazuridin dargestellt.

Tabelle 4-3: 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]
StD, n (%) [95-%-KI]	33 (37,9) [27,7; 49,0]

Endpunktkategorie Endpunkt	ASTX727-02 N = 87		
Nicht auswertbar, n (%) [95-%-KI]	26 (29,9) [20,5; 40,6]		
Zusammengesetzte Ansprechraten			
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]		
Zeit bis zum ersten Ansprechen			
n (%)	28 (32,2)		
Monate, MW (SD)	3,32 (1,516)		
Zeit bis zum besten Ansprechen			
n (%)	28 (32,2)		
Monate, MW (SD)	3,77 (1,567)		
Zeit bis zur kompletten Remission			
n (%)	19 (21,8)		
Monate, MW (SD)	3,57 (1,603)		
Dauer der kompletten Remission			
	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]	
Ereignisfreies Überleben			
Patienten mit Ereignis, n (%)	82 (94,3)		
K-M-Schätzer, Monate (Median)	5,9		
[95-%-KI]	[3,8; 8,5]		
Progressionsfreies Überleben			
Patienten mit Ereignis, n (%)	78 (89,7)		
K-M-Schätzer, Monate (Median)	6,1		
[95-%-KI]	[4,0; 8,7]		
Transfusionsunabhängigkeit (Thrombozyten / Erythrozyten)			
Transfusionsunabhängigkeit nach der Behandlung			
	≥ 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]
Thrombozytentransfusionen, n (%)	5 (35,7)	5 (35,7)	4 (28,6)
[95-%-KI]	[12,8; 64,9]	[12,8; 64,9]	[8,4; 58,1]

Endpunktkategorie <i>Endpunkt</i>	ASTX727-02 N = 87	
<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)	
Studienabbrüche aufgrund von TEAE, n (%)	16 (18,4)	

Endpunktkategorie <i>Endpunkt</i>	ASTX727-02 N = 87
<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

Gesamtüberleben

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) [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 [2]. 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) [2].

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) [2].

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

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 [2]. 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.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

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 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 [3, 4]. 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 [4].

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 [5, 6]. 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 [2, 7, 8]. Die Anzahl der arzneimittelbezogenen Arztbesuche beträgt, je nach gewählter Therapieoption, zwischen 78 und 142 pro Jahr (siehe Modul 3.2.2, Tabelle 3-6). 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 [9, 10]. Mit einem Median um die 70 Jahre [4, 11] ist die AML zudem eine Erkrankung des hohen Alters und altersbedingte Komorbiditäten und Einschränkungen erschweren die Einhaltung des Therapieregimes zusätzlich. So sind ältere Patienten z. B. nicht mehr gleichermaßen mobil im Vergleich zu jüngeren Patienten. Die Fahrt ins Behandlungszentrum kann oftmals nicht mehr selbstständig absolviert werden, sondern die Patienten sind darauf angewiesen, von Verwandten oder Freunden begleitet zu werden [9]. Diese Beeinträchtigungen im alltäglichen und sozialen Leben sowie die altersbedingten Einschränkungen können dazu führen, dass die Patienten die Behandlung vorzeitig oder direkt nach Erreichen einer Remission abbrechen [10]. Die Folge daraus ist oftmals ein rascher Progress der Erkrankung, gefolgt von einer nur kurzen Überlebensdauer [10]. Der therapeutische Bedarf an oralen Behandlungsoptionen mit vergleichbarer Wirksamkeit zur parenteralen Gabe und einem akzeptablen Nebenwirkungsprofil ist dementsprechend hoch.

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. In einem Review, in dem die Patientenpräferenz hinsichtlich oraler und intravenöser Therapien bei verschiedenen onkologischen Erkrankungen analysiert wurde, gaben die Patienten an, eine orale gegenüber einer intravenösen Darreichungsform zu 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 ist, da z. B. die Anzahl an notwendigen Besuchen im Behandlungszentrum reduziert wird [12]. In einer Querschnittstudie zur Patientenpräferenz von Patienten mit Myelodysplastischem Syndrom – die ähnliche Symptome wie AML-Patienten aufweisen und die mit den gleichen hypomethylierenden Substanzen (HMA, Decitabin oder Azacitidin) behandelt wurden – gab ein Großteil der Patienten an, dass eine orale Darreichungsform einen einfacheren Umgang mit ihrer Erkrankung bedeuteten würde und über die Hälfte der Patienten verspricht sich dadurch mehr Autonomie [9]. Auch eine vom pharmazeutischen Unternehmer durchgeführte Patientenpräferenzstudie zeigt, dass die Möglichkeit, die Behandlung zu Hause durchzuführen, von den befragten AML-Patienten als einer der Hauptvorteile oraler Therapien angesehen wird [13]. Des Weiteren würde ein Großteil der Patienten bei gleicher Wirksamkeit und vergleichbarem Nebenwirkungsprofil die orale Darreichungsform einer Behandlung gegenüber der subkutanen Darreichungsform bevorzugen [13].

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. 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. Ferner benötigt eine orale Behandlung im Vergleich zu einer subkutanen oder intravenösen Anwendung nur wenig Vorbereitung und die Verabreichung an sich erfolgt innerhalb weniger Sekunden. Zudem wird das Infektionsrisiko der Patienten durch die verringerte Anzahl an Arztbesuchen sowohl im alltäglichen Leben als auch in besonderen Situationen, wie bspw. der COVID-19-Pandemie, 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. Die arzneimittelbezogenen, regelmäßigen Arztbesuche reduzieren sich von sechs bis 11 je Zyklus (\cong 78–142 im Jahr) auf einen je Zyklus bzw. 13 im Jahr, wodurch die Adhärenz weiter gefördert wird. Dies ist insbesondere im Rahmen der palliativen Versorgung der AML-Patienten von großer Bedeutung, da bei der Wahl der Therapie das Aufrechterhalten einer möglichst hohen Lebensqualität als primäres Therapieziel in den Fokus rückt. Zudem ist auch mit finanziellen Einsparungen zu rechnen, da die Fahrtkosten zum Behandlungszentrum reduziert werden und die Kosten für die Herstellung der zytostatikahaltigen 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-Induktionschemotherapie 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-Induktionschemotherapie 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-Induktionschemotherapie nicht geeignet ist, ein *Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen*.

4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d. h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

Die Benennung der Vergleichstherapie in Modul 4 muss zur Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugehörigen Modul 3 konsistent sein.

Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Im vorliegenden Dossier wird das Ausmaß des Zusatznutzens der oralen Fixkombination Decitabin / Cedazuridin (Inaqovi[®]) bewertet, welche als Monotherapie bei der Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML), für die eine Standard-Induktionschemotherapie nicht in Frage kommt, zugelassen ist.

Dementsprechend lässt sich die folgende Fragestellung für das Dossier formulieren:

Wie groß ist das Ausmaß des Zusatznutzens der Fixkombination Decitabin / Cedazuridin (Inaqovi[®]) bezüglich patientenrelevanter Endpunkte bei der Behandlung von Patienten mit neu diagnostizierter AML, für die eine Standard-Induktionschemotherapie nicht geeignet ist?

Patientenpopulation

Die Fixkombination Decitabin / Cedazuridin ist indiziert als Monotherapie bei der Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostizierter *de novo* oder sekundärer AML, für die eine Standard-Induktionschemotherapie nicht in Frage kommt.

Intervention

Die zu bewertende Intervention umfasst die Behandlung mit der Fixkombination Decitabin / Cedazuridin der Fachinformation entsprechend [1]. Die Verabreichung erfolgt oral an fünf aufeinanderfolgenden Tagen in jedem Behandlungszyklus, wobei ein Behandlungszyklus 28 Tage umfasst. Die Fixkombination ist die erste Therapie für AML-Patienten, für die eine Standard-Induktionschemotherapie nicht geeignet ist, die ausschließlich oral verabreicht wird. Dadurch hat diese das Potential langfristig die Therapiebelastung zu reduzieren und die Lebensqualität zu stabilisieren bzw. sogar zu verbessern.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Der G-BA legte im Beratungsgespräch am 11. Januar 2023 die Kombinationstherapien aus Venetoclax mit einer hypomethylierenden Substanz (HMA; Azacitidin oder Decitabin) und Glasdegib mit niedrig dosiertem Cytarabin (*low-dose cytarabine*, LDAC) sowie die Monotherapien Azacitidin und Decitabin als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) fest [14]. Die Otsuka Pharma GmbH (nachfolgend Otsuka) folgt der Festlegung des G-BA und wählt Decitabin als zVT für die Nutzenbewertung der Fixkombination Decitabin / Cedazuridin. Da die zulassungsbegründende Studie ASTX727-02 das primäre Ziel hatte, die Bioäquivalenz der oralen Fixkombination Decitabin / Cedazuridin und intravenös verabreichtem Decitabin nachzuweisen, stellt Decitabin die adäquate zVT dar. Eine detaillierte Beschreibung zur Wahl der zVT ist in Modul 3 Abschnitt 3.1.2 zu finden.

Endpunkte

Die Bewertung des medizinischen Nutzens bzw. medizinischen Zusatznutzens erfolgt auf Grundlage patientenrelevanter Endpunkte in den Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität und Verträglichkeit. Eine umfassende Auflistung der im Rahmen des vorliegenden Dossiers eingeschlossenen patientenrelevanten Endpunkte findet sich in Abschnitt 4.2.5.2.

Studientypen

Für die Nutzenbewertung der Fixkombination Decitabin / Cedazuridin werden Studien herangezogen, die die bestverfügbare Evidenz darstellen und ein niedriges Verzerrungspotential aufweisen. Im besten Fall sind dies randomisierte, kontrollierte Studien (*randomised controlled trial*, RCT).

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister/ einer Studienergebnisdatenbank erfolgen, während ein Kongressabstrakt allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (z. B. unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.

Die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens der Fixkombination Decitabin / Cedazuridin erfolgt auf Grundlage der Zulassungsstudie ASTX727-02 (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03306264 [15]; EudraCT: 2018-003395-12 [16]; WHO ICTRP: NCT03306264 [17]).

Um eine umfassende Darstellung der Evidenz zur Fixkombination Decitabin / Cedazuridin zu gewährleisten, wurde eine systematische Literaturrecherche nach den Vorgaben des G-BA durchgeführt. Die gewählten Ein- und Ausschlusskriterien orientieren sich an der im vorherigen Abschnitt definierten Fragestellung (Abschnitt 4.2.1) und berücksichtigen die Parameter Patientenpopulation, Intervention, Komparator, Outcome sowie Studientyp / -dauer (PICOS).

Tabelle 4-4: Übersicht der Einschlusskriterien (Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel)

Einschlusskriterien (E)			Begründung
E1	Population	Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter AML, für die eine Standard-Induktionstherapie nicht geeignet ist	Patientenpopulation wie im Anwendungsgebiet der Fixkombination Decitabin / Cedazuridin definiert [1]
E2	Intervention	<u>Für RCT:</u> Fixkombination Decitabin / Cedazuridin gemäß Fachinformation <u>Für weitere Untersuchungen:</u> Fixkombination Decitabin / Cedazuridin gemäß Fachinformation	Dosierung und Anwendung gemäß Fachinformation
E3	Komparator	<u>Für RCT:</u> Decitabin <u>Für weitere Untersuchungen:</u> ^a Einarmige Studien: Nicht zutreffend Vergleichende, nicht randomisierte Studien: Decitabin	Der G-BA hat im vorliegenden AWG die Kombinationstherapien Venetoclax + Azacitidin, Venetoclax + Decitabin und Glasdegib + niedrig dosiertes Cytarabin (LDAC) sowie die Monotherapien Azacitidin und Decitabin als zVT benannt. Aus dieser Liste wurde Decitabin als zVT für diese Nutzenbewertung bestimmt.
E4	Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt (Mortalität, Morbidität, Lebensqualität, Verträglichkeit) wurde berichtet	Vgl. 5. Kapitel § 3 der VerfO des G-BA

Einschlusskriterien (E)			Begründung
E5	Studiendesign	<u>Für RCT:</u> Randomisierte, kontrollierte Studien <u>Für weitere Untersuchungen:</u> ^a Klinische Studien, interventionelle Studien	RCT bieten aufgrund ihres Designs die höchste Ergebnissicherheit (Bewertung auf Basis der höchsten Evidenzstufe (5. Kapitel § 5 Abs. 3 Satz 2 der Verfo des G-BA)). Um die verfügbare Evidenz zur Fixkombination Decitabin / Cedazuridin umfassend darzustellen, werden auch Studien berücksichtigt, die keine RCT sind.
E6	Studiendauer	Mindestens 4 Zyklen á 28 Tage	Generell sind Studien in der Onkologie ereignisgesteuert und Studiendauern variieren daher. Hier wird als Studiendauer die Mindestanwendungsdauer der Fixkombination Decitabin / Cedazuridin gemäß der Zulassung [1] definiert.
E7	Ergebnisdarstellung	Studienbericht, Volltextpublikation in Fachjournal oder ausführliche Ergebnisdarstellung in Studienregistern	Mindestmaß an Informationsgehalt zur Bewertung des Zusatznutzens auf Basis der Kriterien der evidenzbasierten Medizin
<p>a: Um die verfügbare Evidenz zur Fixkombination Decitabin / Cedazuridin umfassend darzustellen, werden auch Studien berücksichtigt, die keine RCT sind.</p> <p>AML: Akute Myeloische Leukämie; AWG: Anwendungsgebiet; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; LDAC: <i>Low-dose cytarabine</i> (niedrigdosiertes Cytarabin); RCT: <i>Randomised controlled trial</i> (randomisierte, kontrollierte Studie); Verfo: Verfahrensordnung</p>			

Tabelle 4-5: Übersicht der Ausschlusskriterien (Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel)

Ausschlusskriterien (A)		
A1	Population	Andere Indikation als E1, AML-Patienten < 18 Jahre, AML-Patienten, für die eine Standard-Induktionstherapie geeignet ist
A2	Intervention	Andere Intervention als E2, Dosierung oder Applikation entspricht nicht der Fachinformation
A3	Komparator	<u>Für RCT:</u> Andere Wirkstoffe als E3, Placebo, <i>Best-Supportive-Care</i> <u>Für weitere Untersuchungen:</u> ^a Nicht zutreffend
A4	Endpunkte	Keine patientenrelevanten Endpunkte
A5	Studiendesign	<u>Für RCT:</u> Anderes Studiendesign als E5 <u>Für weitere Untersuchungen:</u> ^a Nicht-interventionelle Studien, retrospektive Beobachtungsstudien, systematische Reviews, Meta-Analysen

Ausschlusskriterien (A)		
A6	Studiendauer	Kürzere Studiendauer als E6
A7	Ergebnisdarstellung	Keine Volltextpublikation mit primären Studiendaten, Konferenzabstract, Poster, Studienregistereintrag ohne Ergebnisbericht, Publikation nicht auf Deutsch oder Englisch verfügbar
<p>a: Um die verfügbare Evidenz zur Fixkombination Decitabin / Cedazuridin umfassend darzustellen, werden auch Studien berücksichtigt, die keine RCT sind.</p> <p>AML: Akute Myeloische Leukämie; RCT: <i>Randomised controlled trial</i> (randomisierte, kontrollierte Studie)</p>		

Erläuterungen zu den Ein- und Ausschlusskriterien

Patientenpopulation (Ein- und Ausschlusskriterium 1)

Zur Bewertung des Zusatznutzens sollten ausschließlich Studien herangezogen werden, die erwachsene Patienten mit einer neu diagnostizierten *de novo* oder sekundären AML, für die eine Standard-Induktionstherapie nicht geeignet ist, einschließen. In die Nutzenbewertung werden nur Studien mit erwachsenen AML-Patienten eingeschlossen, die der im Abschnitt 4.2.1 definierten Zielpopulation entsprechen.

Intervention (Ein- und Ausschlusskriterium 2)

In Bezug auf die Intervention werden nur RCTs und weitere Studien berücksichtigt, bei denen in mindestens einem Studienarm die Fixkombination Decitabin / Cedazuridin gemäß Fachinformation angewendet wurde. Die Fixkombination enthält 35 mg Decitabin und 100 mg Cedazuridin und wird oral als Filmtablette an fünf aufeinanderfolgenden Tagen in jedem Behandlungszyklus verabreicht. Ein Behandlungszyklus beträgt 28 Tage. Für weitere Untersuchungen werden ausschließlich Studien berücksichtigt, in denen die in Tabelle 4-4 aufgeführten Wirkstoffe gemäß Fachinformation eingesetzt wurden.

Komparator (Ein- und Ausschlusskriterium 3)

Der G-BA hat im vorliegenden Anwendungsgebiet die Kombinationstherapien aus Venetoclax und einer HMA (Azacitidin oder Decitabin), Glasdegib und LDAC sowie die Monotherapien Azacitidin und Decitabin als zVT für die Nutzenbewertung der Fixkombination Decitabin / Cedazuridin festgelegt. Es werden dementsprechend nur RCTs berücksichtigt, in denen die in Tabelle 4-4 aufgeführten Wirkstoffe als Komparator eingesetzt wurden. Um die verfügbare Evidenz zur Fixkombination Decitabin / Cedazuridin vollumfänglich abzubilden, werden zusätzlich auch Studien herangezogen, die keine RCT darstellen und bei denen ggf. kein Komparator eingesetzt wurde.

Endpunkte (Ein- und Ausschlusskriterium 4)

Die Nutzenbewertung der Fixkombination Decitabin / Cedazuridin erfolgt anhand von patientenrelevanten Endpunkten in den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität und Verträglichkeit. Eine Übersicht über die patientenrelevanten Endpunkte im vorliegenden AWG sowie die Begründung zu Relevanz und Validität der einzelnen Endpunkte ist in Abschnitt 4.2.5.2 dargestellt.

Studientyp (Ein- und Ausschlusskriterium 5)

Für die Nutzenbewertung der Fixkombination Decitabin / Cedazuridin werden RCTs mit den unter Einschlusskriterium E3 aufgelisteten Komparatoren gesucht. Zusätzlich werden auch Studien mit der Fixkombination Decitabin / Cedazuridin herangezogen, die keine RCT sind, um die verfügbare Evidenz vollumfänglich abzubilden.

Studiendauer (Ein- und Ausschlusskriterium 6)

Gemäß Zulassung soll die Fixkombination Decitabin / Cedazuridin über mindestens vier Zyklen á 28 Tage angewendet werden. Aufgrund des Wirkmechanismus kann gegebenenfalls erst nach dieser Zeit ein Ansprechen festgestellt werden [1]. Es werden daher in der Nutzenbewertung nur Studien berücksichtigt, in denen die Fixkombination Decitabin / Cedazuridin über mindestens vier Zyklen verabreicht wird.

Publikationstyp (Ein- und Ausschlusskriterium 7)

Hinsichtlich des Publikationstyps wird eine Einschränkung auf Vollpublikationen mit primären Studiendaten, Studienberichte oder Registereinträge mit ausführlicher Ergebnisdarstellung vorgenommen. Studien, für die lediglich Publikationen wie Kongressabstracts, Poster oder Studienregistereinträge ohne Ergebnisbericht vorliegen oder die nicht in deutscher oder englischer Sprache verfügbar sind, werden nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE (inklusive „in-process & other non-indexed citations“) und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Die bibliografische Literaturrecherche wurde in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und im *Cochrane Central Register of Controlled Trials* durchgeführt. Für die Suche wurde die Plattform OVID verwendet. Für EMBASE und MEDLINE wurde der RCT-Filter nach Wong *et al.* verwendet [18]. Für jede Datenbank wurde eine für die jeweilige Datenbank adaptierte Suchstrategie entwickelt. Eine Einschränkung bzgl. der Jahreszahl wurde nicht vorgenommen. Um die publizierte Evidenz zur Fixkombination Decitabin / Cedazuridin vollumfänglich darzustellen, wurde zusätzlich zu der Suche nach RCTs auch nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel gesucht, die keine RCT sind. Die Suchstrategien und das Datum der jeweiligen Suche sind in Anhang 4-A beschrieben und die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Publikationen sind in Anhang 4-C aufgeführt.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern /

Studienergebnisdatenbanken vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern sowie Studienergebnisdatenbanken immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arsneimittel-informationssystem/index.html>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

Die Suche soll in jedem Studienregister/ Studienergebnisdatenbank einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister/ Studienergebnisdatenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Zusätzlich zur systematischen Literaturrecherche in bibliographischen Datenbanken, wurden Studienregister nach Einträgen durchsucht. Es wurde ebenfalls nach RCTs und weiteren Studien, die keine RCT darstellen, mit der Fixkombination Decitabin / Cedazuridin gesucht.

Die Studienregistersuche wurde in den folgenden Registern durchgeführt: *ClinicalTrials.gov* (www.clinicaltrials.gov), das *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal* (ICTRP, Suchportal der *World Health Organization* [WHO], <https://apps.who.int/trialsearch>), das *EU Clinical Trials Register* (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), *Clinical Data* (Suchportal der Europäischen Arzneimittelagentur [EMA], <https://clinicaldata.ema.europa.eu>) und das Arzneimittelinformationssystem (AMIce).

Es wurde nach abgeschlossenen, laufenden und abgebrochenen Studien gesucht. Die verwendeten Suchbegriffe und das Datum der jeweiligen Suche sind in Anhang 4-B beschrieben. Die ausgeschlossenen Studien sind in Anhang 4-D aufgelistet.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

Die Internetseite des G-BA ist grundsätzlich zu durchsuchen, um sicherzustellen, dass alle vorliegenden Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen von relevanten Studien in die Bewertung einfließen.

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen¹. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche auf der G-BA Internetseite immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

¹ Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staack K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. *BMJ* 2015;350:h796

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Beschreiben Sie nachfolgend das Vorgehen für die Suche. Benennen Sie die Wirkstoffe und die auf der Internetseite des G-BA genannten zugehörigen Vorgangsnummern, zu denen Sie eine Suche durchgeführt haben.

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Auf der Webseite des G-BA erfolgte eine Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig als relevant identifiziert wurden. Es wurden die Suchbegriffe „Decitabin / Cedazuridin“ und „ASTX727-02“ verwendet. Da es sich bei der Fixkombination Decitabin / Cedazuridin um einen neuen Wirkstoff handelt, wurde dieser bisher nicht der Nutzenbewertung unterzogen. Dementsprechend existieren aktuell keine Beschlüsse des G-BA zur Fixkombination Decitabin / Cedazuridin.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Die Selektion der Treffer aus der Literaturrecherche, der Studienregistersuche und der Suche auf der Webseite des G-BA wurde von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt. Die Titel und Abstracts der gefundenen Treffer wurden gescreent und die Dubletten entfernt. Die Studien wurden anhand der in Abschnitt 4.2.2 definierten Ein- und Ausschlusskriterien auf ihre Relevanz geprüft. Bei unterschiedlichen Einschätzungen der Relevanz eines Treffers wurde versucht, durch Diskussion einen Konsens zu erzielen. War keine Einigung möglich, wurde eine dritte Person zu Rate gezogen.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)

- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

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 die Pharmakokinetik und -dynamik der oralen Fixkombination Decitabin / Cedazuridin im Vergleich zu intravenösem Decitabin untersuchte [15]. Die Studie gliederte sich in eine randomisierte und eine einarmige Phase. Die randomisierte Phase betrug insgesamt acht Wochen (\cong zwei Behandlungszyklen) und beinhaltete ein Cross-Over zwischen

den Behandlungsarmen nach vier Wochen. In der Konsequenz erhielten die Patienten in beiden Studienarmen jeweils vier Wochen das zu bewertende Arzneimittel und vier Wochen den Komparator. In der anschließenden zweiten Phase der Studie erhielten alle Patienten das zu bewertende Arzneimittel. Da die Fixkombination Decitabin / Cedazuridin laut Fachinformation mindestens vier Behandlungszyklen angewendet werden muss, entspricht die randomisierte, aktiv-kontrollierte Phase der Studie nicht den Einschlusskriterien für RCT (siehe Abschnitt 4.2.2). Allerdings handelt es sich bei der Studie ASTX727-02 um die zulassungsbegründende Studie für die Fixkombination Decitabin / Cedazuridin und damit um die bestmögliche verfügbare Evidenz, sodass die Studie dennoch für die Nutzenbewertung herangezogen und im Abschnitt 4.3.2.3 Weitere Untersuchungen dargestellt wird.

Da die Wirksamkeitsendpunkte erst in der einarmigen Phase der Studie erhoben wurden, wird auf eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene verzichtet. Für die Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene wurden die zur Verfügung stehenden Informationen aus den zulassungsrelevanten Dokumenten, d. h. Studienbericht (*clinical study report*, CSR), Studienprotokoll (*clinical study protocol*, CSP) und statistischer Analyseplan (*statistical analysis plan*, SAP) herangezogen.

Die Ergebnisse unkontrollierter Studien unterliegen generell einem höheren Risiko für Verzerrung. Es lassen sich aus einarmigen Studien jedoch Aussagen mit hoher Aussagekraft ableiten, sofern die Studienqualität, die Art des erhobenen Endpunkts oder das Ausmaß des beobachteten Effektes dies erlaubt. Die Bewertung des Verzerrungspotenzials erfolgt im Rahmen der Diskussion der Ergebnisse der einzelnen Endpunkte sowie in Abschnitt 4.4.1 bei der Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise. Zudem ist die Bewertung des Verzerrungspotenzials in den Bewertungsbögen in Anhang 4-F dokumentiert.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)². Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-³ bzw. STROBE-

² Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c332.

³ Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. *Am J Publ Health* 2004; 94(3): 361-366.

Statements⁴ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Bei der Zulassungsstudie ASTX727-02 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, offene Cross-Over-Studie der Phase III, die aus einer aktiv-kontrollierten Phase (Zyklus 1 und 2) und einer einarmigen Phase (ab Zyklus 3) besteht. Für diesen Studientyp sind weder das CONSORT-Statement noch das TREND- oder STROBE-Statement konzipiert. Da das TREND- und das STROBE-Statement an das CONSORT-Statement angelehnt sind, eignen sie sich nicht besser als das CONSORT-Statement. Die Darstellung der Studie ASTX727-02 erfolgt daher gemäß CONSORT-Statement (Items 2b bis 14 sowie CONSORT-Flow-Chart). Nichtzutreffende Items werden entsprechend kommentiert. Die Studie wird in Abschnitt 4.3.2.3 dargestellt und das dazugehörige CONSORT-Statement ist in Anhang 4-E des Dossiers aufgeführt.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

Sofern zur Berechnung von Ergebnissen von Standardverfahren und –software abgewichen wird (insbesondere beim Einsatz spezieller Software oder individueller Programmierung), sind

⁴ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

die Berechnungsschritte und ggf. verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.

Die vorliegende Nutzenbewertung für die Fixkombination Decitabin / Cedazuridin basiert auf der in Abschnitt 4.2.5.1 genannten Zulassungsstudie ASTX727-02.

Patientencharakteristika

Demographische Faktoren

Zur Charakterisierung der in die Studie eingeschlossenen Patientenpopulation werden folgende demographische Merkmale dargestellt:

- Alter
- Alterskategorien
- Geschlecht
- Gewicht
- Körperoberfläche

Krankheitsspezifische Charakteristika

Als krankheitsbeschreibende Faktoren werden folgende Charakteristika dargestellt:

- Typ der AML (*de novo*, sekundär)
- Zeit seit der Diagnose
- Zytogenetische Risikoklassifikation
- FAB (*French-American-British*)-Klassifikation
- Hämoglobin-Konzentration
- Neutrophilenzahl
- Thrombozytenzahl
- Leukozytenzahl
- Erythrozyten-Transfusionsabhängigkeit
- Thrombozyten-Transfusionsabhängigkeit
- Anteil der Blasten im Knochenmark

- Anteil der Blasten im peripheren Blut
- Vorherige Antineoplastische-Therapie
- Vorherige Therapie mit hypomethylierenden Substanzen (*hypomethylating agents*, HMA)
- *Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status* (ECOG-PS)
- Komorbiditäten:
 - Ejektionsfraktion ≤ 50 %
 - Diffusionskapazität der Lunge für Kohlenmonoxid (DL_{CO}) ≤ 65 %
 - Einsekundenkapazität (FEV_1) ≤ 65 %
 - Chronisch stabile Angina pectoris
 - Medikamentös kontrollierte kongestive Herzinsuffizienz
- Erkrankungsgeschichte der älteren Patienten ≥ 75 Jahre

Patientenrelevante Endpunkte

Zur Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens werden gemäß Verfahrensordnung des G-BA Ergebnisse bezüglich der patientenrelevanten Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Verträglichkeit betrachtet. Die dazu eingeschlossenen patientenrelevanten Endpunkte sind im Folgenden dargestellt (Tabelle 4-6).

Tabelle 4-6: Übersicht der im vorliegenden Dossier dargestellten patientenrelevanten Endpunkte

Nutzendimension	Endpunkte
Mortalität	Gesamtüberleben (OS)
Morbidität	Ansprechen: <ul style="list-style-type: none"> - Komplette Remission (CR) - CR mit unvollständiger Erholung des Blutbildes (CRi) - CR mit unvollständiger Erholung der Thrombozytenzahl (CRp) - CR mit teilweise hämatologischer Erholung (CRh) - Partielle Remission (PR) - Stabile Erkrankung (StD) - Zusammengesetzte Ansprechkategorien: CR + CRi, CR + CRp, CR + CRh, CR + CRi + PR - Zeit bis zum Ansprechen (erstes, bestes und komplettes) - Dauer der kompletten Remission (CR, CR + CRh) Ereignisfreies Überleben (EFS) Progressionsfreies Überleben (PFS)

Nutzendimension	Endpunkte
	Transfusionsunabhängigkeit (Thrombozyten / Erythrozyten) Decitabin-Exposition (ergänzend dargestellt) ^a Maximale % <i>LINE-1</i> -Demethylierung (ergänzend dargestellt) ^a
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	- ^b
Verträglichkeit	Unerwünschte Ereignisse (UE) ^c : <ul style="list-style-type: none"> - UE (jeglichen Schweregrades) - UE differenziert nach Schweregrad - Schwerwiegende UE (SUE) - Studienabbrüche aufgrund von UE
<p>a: Da die Studie ASTX727-02 den Nachweis der Bioäquivalenz der oralen Fixkombination Decitabin / Cedazuridin mit intravenösem Decitabin als primäres Studienziel hatte, werden der primäre pharmakokinetische Endpunkt sowie der wichtigste pharmakodynamische Endpunkt ebenfalls in diesem Dossier dargestellt.</p> <p>b: Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der Studie ASTX727-02 nicht erhoben.</p> <p>c: UE von besonderem Interesse (UESI) wurden in der Studie ASTX727-02 nicht erhoben.</p> <p>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; EFS: Ereignisfreies Überleben; <i>LINE-1: Long Interspersed Nuclear Element 1</i>; PFS: Progressionsfreies Überleben; OS: Gesamtüberleben; PR: Partielle Remission; UE: Unerwünschtes Ereignis, UESI: UE von besonderem Interesse; StD: Stabile Erkrankung; SUE: Schwerwiegendes UE</p>	

Die Patientenrelevanz der Endpunkte sowie die Operationalisierung und die Validität der Endpunkterhebung werden im folgenden Abschnitt diskutiert.

Mortalität

Gesamtüberleben (OS)

Patientenrelevanz

Die AML 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 [19, 20]. Bei AML-Patienten, für die eine Standard-Induktionstherapie nicht geeignet ist und die sich in den allermeisten Fällen in einer palliativen Therapiesituation befinden, ist das primäre Therapieziel die Verlängerung der Überlebenszeit bei gleichzeitiger Aufrechterhaltung einer hohen Lebensqualität und möglichst geringer Therapiebelastung [3, 5]. Die Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit gilt entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV als patientenrelevanter Endpunkt. Eine Verlängerung des Überlebens ist für den erkrankten Patienten von direktem Nutzen, wodurch dieser Endpunkt unmittelbar patientenrelevant ist.

Operationalisierung und Validität

Das Gesamtüberleben wurde in der Studie ASTX727-02 als sekundärer Endpunkt untersucht und ist als die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod, unabhängig von der Ursache, definiert. Liegt zum Zeitpunkt der Analyse kein dokumentierter Todesfall vor, wird die Überlebenszeit zum letzten Datum mit Patientenkontakt oder an dem der Patient nachweislich am Leben war, zensiert, je nachdem, welcher Zeitpunkt der spätere ist. Die Validität des Endpunkts Gesamtüberleben ist durch die eindeutige und objektive Definition (das Versterben des Patienten) gegeben.

Morbidität

Ansprechen

Patientenrelevanz

Das initiale Ziel einer AML-Therapie ist gemäß der *International Working Group for Diagnosis, Standardization of Response Criteria, Treatment Outcomes, and Reporting Standards for Therapeutic Trials in Acute Myeloid Leukemia* (IWG) das Erreichen und das möglichst lange Aufrechterhalten einer kompletten Remission (CR), also die Rückbildung aller Symptome und klinischer Anzeichen der AML (Krankheitsfreiheit), da diese einen wichtigen prognostischen Faktor für eine Verlängerung des Überlebens darstellt. Eine verlängerte Dauer der CR korreliert mit einer verbesserten Prognose und kann sich signifikant auf anschließende Therapieentscheidungen und auch auf die Eignung für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSZT) auswirken [21]. Der prognostische Wert des Erreichens einer CR für ein längeres Gesamtüberleben wurde in mehreren Studien bestätigt. So stellt z. B. eine von Ferguson *et al.* im Jahr 2016 publizierte Studie mit 8.907 Patienten mit neu diagnostizierter AML einen Zusammenhang zwischen dem Erreichen einer CR und der Überlebensprognose von AML-Patienten her. Während die Fünfjahresüberlebensrate bei AML-Patienten, die eine CR erreichten, 40 % betrug, war diese bei AML-Patienten, die auch nach zwei Induktionszyklen keine CR erreichten, mit nur 8–9 % stark reduziert [22]. Für Patienten, für die eine Standard-Induktionstherapie nicht geeignet ist, stehen zudem bei Nichtansprechen nur noch wenige Therapieoptionen zur Verfügung, die allenfalls auch nur eine geringe Wirksamkeit aufweisen [5].

Im Bereich der nicht kurativ intendierten Therapien sind neben einer Verlängerung des Überlebens auch das Erreichen und Erhalten einer Symptomlinderung von großer Bedeutung. Bei einer AML ist die normale Myelopoese gestört, wodurch es nur noch zu einer eingeschränkten Differenzierung der hämatopoetischen Stammzellen und zur unkontrollierten Proliferation und Akkumulation abnormaler Myeloblasten im Knochenmark und dem peripheren Blut kommt [5, 19]. Die Folgen hiervon sind eine stark ausgeprägte Granulozytopenie (insbesondere Neutropenie), eine Thrombozytopenie und eine Anämie. Die für die AML charakteristischen Symptome sind daher zu einem Großteil Ausdruck dieser Zytopenien [5]. Zu diesen Symptomen zählen Müdigkeit, Erschöpfung, Leistungsminderung und Blässe als Ausdruck der Anämie, Fieber und erhöhte Infektneigung als Ausdruck der

Neutropenie und z. B. Kapillarblutungen, Nasenbluten und auch lebensgefährliche Blutungsereignisse wie Hirnblutungen als Ausdruck der Thrombozytopenie [5, 23, 24]. Diese Symptome müssen oftmals durch die Gabe von Erythrozyten- und / oder Thrombozytentransfusionen kompensiert werden. Durch die Akkumulation der Myeloblasten im Knochenmark leiden die Patienten außerdem unter Schmerzen in den Knochen und Gelenken oder – als Folge eines Befalls weiterer Organe – unter Organvergrößerungen und den damit verbundenen Schmerzen (bspw. Abdominalschmerzen bei Vergrößerung von Leber und / oder Milz) [24].

Eine CR umfasst per Definition neben der Reduktion der Blasten im Knochenmark auf $< 5\%$ auch die Regeneration der Thrombozyten und Neutrophilen. Die CR geht daher mit einem Rückgang krankheitsspezifischer Symptome einher. Der Vorteil der CR, der durch eine Behandlung erreicht wird, ist daher auch direkt für den Patienten spürbar [25]. Da durch das Erreichen einer CR nicht nur Rückschlüsse auf die Wirksamkeit einer AML-Therapie gezogen werden können und diese als prognostischer Wert für das Gesamtüberleben dient, sondern sich die Regeneration des Blutbildes positiv auf die Symptomatik und damit auf das Patientenwohlbefinden auswirkt, ist die CR gemäß § 2 Satz 3 AM-NutzenV als ein direkt patientenrelevanter Endpunkt einzustufen.

Operationalisierung und Validität

Die verschiedenen Ansprechkategorien, die Zeit bis zum Ansprechen (erstes, bestes, CR) und die Dauer des Ansprechens (CR, CR + CRh) waren präspezifizierte sekundäre Endpunkte der Studie ASTX727-02. Das Ansprechen wurde anhand von Knochenmarkbiopsien und Knochenmarkaspirationen ermittelt, die zu Baseline und dann jeweils an Tag 1 der Zyklen 3, 4, und 7 durchgeführt wurden. Danach erfolgte die Untersuchung im ersten Jahr alle 3 Monate und im Anschluss daran alle 6 Monate. Die Durchführung der Knochenmarkbiopsien und Knochenmarkaspirationen erfolgte am jeweiligen Zentrum der lokalen Standardpraxis entsprechend. Die Endpunkte, die für die Beurteilung des Ansprechens erforderlich waren, wurden von zwei medizinischen Monitoren überprüft. Diese definierten unabhängig voneinander das Ansprechen, die Dauer des Ansprechens und das Rezidiv. Die beiden Bewertungen wurden verglichen und bei abweichenden Ergebnissen wurde ein weiterer medizinischer Monitor zur Bewertung hinzugezogen.

- Ansprechkategorien:
 - Komplette Remission (CR)
 - Komplette Remission mit unvollständiger Erholung des Blutbildes (CRi)
 - Komplette Remission mit unvollständiger Erholung der Thrombozytenzahl (CRp)
 - Komplette Remission mit teilweise hämatologischer Erholung (CRh)
 - Partielle Remission (PR)

- Stabile Erkrankung (StD)
- Zusammengesetzte Ansprechkategorien:
 - CR + CRi
 - CR + CRi + PR
 - CR + CRp
 - CR + CRh
- Zeit bis zum Ansprechen:
 - Zeit bis zum ersten Ansprechen
 - Zeit bis zum besten Ansprechen
 - Zeit bis zur kompletten Remission (CR)
- Dauer der kompletten Remission (CR, CR + CRh)

Komplette Remission, zusammengesetzte Ansprechkategorien, partielle Remission und stabile Erkrankung

Die Erhebung der Ansprechkategorien CR und CRi basiert auf den modifizierten Definitionen nach den Empfehlungen der IWG [26]. Zusätzlich werden die CRp und die CRh erhoben, welche nicht in den Empfehlungen der IWG definiert sind. Die Definition dieser Ansprechkategorien wurde den Publikationen von Kantarjian *et al.* entnommen (CRp: Zulassungsstudie von Decitabin i.v. [DACO-016] [27]; CRh: Blinatumumab vs. Standard-Induktionstherapie [28]). Neben der Operationalisierung des Ansprechens mittels CR und den dazugehörigen Subtypen, werden auch eine partielle Remission (PR) sowie eine stabile Erkrankung (StD) als Ansprechkategorien berücksichtigt. Die Definition der PR folgt dabei den Kriterien der IWG [26], während für die StD die Empfehlungen des European LeukemiaNet (ELN) herangezogen wurden [25]. Die Definitionen der Ansprechkategorien, die in der Studie ASTX727-02 verwendet wurden, sind in Tabelle 4-7 aufgeführt.

Tabelle 4-7: Definitionen der Ansprechkategorien in der Studie ASTX727-02

Ansprechkategorie	Definition
CR	<ul style="list-style-type: none"> • Absolute Neutrophilenzahl (ANC) $\geq 1000 / \mu\text{l}$ • Thrombozyten $\geq 100.000 / \mu\text{l}$ • Transfusionsunabhängigkeit von sowohl Thrombozyten als auch Erythrozyten in der letzten Woche • Keine Blasten im peripheren Blut^a • $< 5\%$ Blasten im Knochenmark
CRi	<ul style="list-style-type: none"> • ANC $< 1000 / \mu\text{l}$ oder Thrombozyten $< 100.000 / \mu\text{l}$

Ansprechkategorie	Definition
	<ul style="list-style-type: none"> Keine Blasten im peripheren Blut^a < 5 % Blasten im Knochenmark
CRp	<ul style="list-style-type: none"> ANC \geq 1000 / μl Thrombozyten < 100.000 / μl Transfusionsunabhängigkeit von Erythrozyten in der letzten Woche Keine Blasten im peripheren Blut^a < 5 % Blasten im Knochenmark
CRh	<ul style="list-style-type: none"> Partielle Erholung des peripheren Blutbildes: ANC > 500 / μl und Thrombozyten > 50.000 / μl < 5 % Blasten im Knochenmark Keine Anzeichen der Erkrankung
PR	<ul style="list-style-type: none"> Absolute Neutrophilenzahl (ANC) \geq 1000 / μl Thrombozyten \geq 100.000 / μl Transfusionsunabhängigkeit von sowohl Thrombozyten als auch Erythrozyten in der letzten Woche Keine Blasten im peripheren Blut^a Abnahme der Blasten im Knochenmark um \geq 50 % auf einen Anteil von 5–25 %
StD ^b	<ul style="list-style-type: none"> Keine Anzeichen für eine PD^c Keine Anzeichen für ein Ansprechen (CR, CR-Subtypen, PR) Dauer \geq 3 Monate
<p>a: In seltenen Fällen können während der Regeneration im peripheren Blut vereinzelt Blasten vorkommen, die im Rahmen der Beurteilung des Ansprechens identifiziert werden. Gemäß den publizierten IWG-Kriterien liegt bei dem betroffenen Patienten trotzdem eine CR vor, wenn der Anteil der Blasten im Knochenmark < 5 % beträgt und keine Auer-Stäbchen vorhanden sind [26].</p> <p>b: Basierend auf den Empfehlungen des ELN [25]</p> <p>c: Vgl. Tabelle 4-8</p> <p>ANC: Absolute Neutrophilenzahl; 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; ELN: <i>European LeukemiaNet</i>; IWG: <i>International Working Group for Diagnosis, Standardization of Response Criteria, Treatment Outcomes, and Reporting Standards for Therapeutic Trials in Acute Myeloid Leukemia</i>; PD: Progression; StD: Stabile Erkrankung</p>	

Zeit bis zum Ansprechen

Für Patienten, welche eine CR, CRi / CRp / CRh oder eine PR erreichen, wird die Zeit bis zum ersten Ansprechen sowie die Zeit bis zum besten Ansprechen berechnet und dargestellt. Zusätzlich wird für Patienten, bei denen eine CR vorliegt, die Zeit bis zum Erreichen der CR ausgewertet. Die Zeit bis zum ersten Ansprechen ist definiert als die Anzahl der Tage ab dem Datum der ersten Behandlung bis zum ersten Tag jeglichen Ansprechens. Die Zeit bis zum besten Ansprechen ist definiert als die Anzahl der Tage ab dem Datum der ersten Behandlung bis zum ersten Tag des besten erreichten Ansprechens. Die Reihenfolge für die Ermittlung des besten Ansprechens lautet: CR > CRi / CRp / CRh > PR. Die Zeit bis zur CR ist definiert als

die Anzahl der Tage ab dem Datum der ersten Behandlung bis zum ersten Tag der kompletten Remission.

Dauer der kompletten Remission (CR, CR + CRh)

Für die Patienten, welche eine CR oder eine CRh erreichen, wird die Dauer der CR / CRh berechnet und dargestellt. Die Dauer des Ansprechens ist definiert als die Anzahl der Tage vom erstmaligen Erreichen der CR / CRh bis zum ersten Auftreten von einer der folgenden Ereignisse:

1. Rezidiv (definiert als frühester Zeitpunkt, zu dem die Untersuchung des Knochenmarks oder des peripheren Blutes auf ein Rezidiv bzw. eine Progression hinweisen [bestätigtes Wiederauftreten von peripheren Blasten oder Wiederanstieg von Knochenmarkblasten auf $\geq 5\%$] oder als eine durch den Prüfarzt festgestellte Progression),
2. Start einer alternativen Leukämie-Behandlung (exkl. HSZT) oder
3. Tod.

Wenn keines dieser drei Ereignisse eintritt, findet eine Zensurierung zum letzten verfügbaren Zeitpunkt statt.

Bei dem Endpunkt Ansprechen handelt es sich um einen Endpunkt, der auf klar definierten, objektiven Parametern beruht. In der Studie ASTX727-02 wurde die Bewertung und Klassifizierung des Ansprechens in Anlehnung an die Empfehlungen der IWG und des ELN vorgenommen, welche als national und international anerkannte Empfehlungen zur Erhebung dieser Parameter gelten [25, 26]. Daher ist der Endpunkt Ansprechen als valide einzustufen.

Ereignisfreies Überleben (EFS)

Patientenrelevanz

Das EFS ist ein zusammengesetzter Endpunkt aus den Komponenten Gesamtüberleben und Zeit bis zum Therapieversagen. Wie bereits dargestellt, ist die Verlängerung des Überlebens gemäß § 2 Satz 3 AM-NutzenV grundsätzlich patientenrelevant. Zudem ist auch die Zeit bis zum Therapieversagen für den Patienten von großer Bedeutung. Jedes als Therapieversagen definierte Ereignis stellt ein direkt patientenrelevantes Ereignis dar. Eine wirksame AML-Therapie hat die Linderung der typischen AML-Symptomatik zur Folge. Solange die Therapie wirkt, also in der Zeit bevor das Therapieversagen eintritt, fehlen die für die AML typischen krankheitsbedingten Symptome wie Erschöpfung und Müdigkeit, verminderte Leistungsfähigkeit und Blässe, aber auch Fieber und / oder eine erhöhte Infektanfälligkeit [24]. Der Patient benötigt dementsprechend in dieser Zeit weniger oder keine Transfusionen und es ist anzunehmen, dass die Lebensqualität ebenfalls spürbar gesteigert ist [29]. Die ereignisfreie Zeit ist also für den Patienten direkt positiv wahrnehmbar und stellt somit auch ein wichtiges Kriterium in der Bewertung des Therapieerfolgs dar.

Kommt es zum Therapieversagen, kehren die krankheitsbedingten Symptome zurück und führen zu einer, für den Patienten spürbaren, Verschlechterung des Gesundheitszustandes und

der Lebensqualität. Weitaus schwerer wiegt jedoch, dass nach Therapieversagen nur noch begrenzt Therapieoptionen zur Verfügung stehen und dass das Ansprechen auf diese gering ist. So ist die Prognose von Patienten, bei denen ein Therapieversagen nach HMA-Therapie auftritt, sehr schlecht, mit einem medianen Gesamtüberleben von gerade einmal 3–4 Monate [5]. Zudem folgt auf das Therapieversagen oftmals auch eine Krankheitsprogression. Es hat sich gezeigt, dass bei Patienten, die zum Zeitpunkt ihrer Erstdiagnose eher günstige Krankheitsmerkmale aufwiesen (z. B. günstige Mutationen in *NPM1*), nach Therapieversagen zytogenetische oder molekulare Merkmale auftreten, die mit einer ungünstigen Prognose einhergehen (z. B. Mutationen in *TP53*). Das Therapieversagen steht somit im Zusammenhang mit einem aggressiveren Verlauf der AML [30].

Durch die Einbeziehung des Therapieversagens zusätzlich zum Gesamtüberleben ermöglicht der Endpunkt EFS die Beurteilung des Therapieerfolges über das reine Überleben hinaus, welches möglicherweise durch supportive Therapien verlängert wird, obwohl weder eine Remission noch ein Erhalt der Lebensqualität erreicht wurde [3]. Aufgrund der Relevanz der einzelnen Komponenten und der damit verbundenen klinischen Bedeutung handelt es sich bei dem Endpunkt EFS gemäß § 2 Satz 3 AM-NutzenV um einen patientenrelevanten Endpunkt, der bereits in einem vorherigen Nutzenbewertungsverfahren in einer onkologischen Indikation vom G-BA als patientenrelevant anerkannt wurde (2021-07-01-D-709) [31].

Operationalisierung und Validität

Das EFS wurde in der Studie ASTX727-02 als sekundärer Endpunkt untersucht und setzt sich aus den Komponenten Gesamtüberleben und der Zeit bis zum Therapieversagen zusammen. Die Zeit bis zum Therapieversagen beschreibt den Zeitraum von der Randomisierung bis zum Auftreten des Therapieversagens oder Tod durch jegliche Ursache, je nachdem welches Ereignis zuerst eintritt. Als Therapieversagen wird die Progression der Erkrankung oder das Auftreten eines Rezidivs, ein Abbruch der Studienbehandlung aufgrund von Krankheitsprogression oder aufgrund von behandlungsbezogenen unerwünschten Ereignissen sowie die Initiierung einer alternativen Leukämie-Behandlung (ausgenommen HSZT) definiert. Sollte keines dieser Ereignisse im Verlauf der Studie eintreten, so wird das EFS am letzten Tag, an dem der Patient nachweislich am Leben war, zensiert. Patienten, von denen ausschließlich Daten zu Baseline vorlagen, werden am Tag der Randomisierung zensiert. Die in der Studie ASTX727-02 verwendeten Definitionen für ein Rezidiv und eine Krankheitsprogression sind in Tabelle 4-8 aufgeführt.

Sowohl die IWG als auch das ELN empfehlen die Erhebung des Endpunkts EFS bei klinischen Studien in der Indikation AML [3, 26] und die Endpunktkomponente Therapieversagen wird in Anlehnung an die Kriterien des ELN und IWG erhoben. So werden bspw. das Auftreten eines Rezidivs oder auch ein fehlendes Therapieansprechen (refraktäre Erkrankung) sowohl von der ELN als auch vom IWG als Kriterien für das Therapieversagen genannt [3, 26]. Diese Kriterien gelten als national und international anerkannte Empfehlungen für die Erhebung dieser Parameter. Die Aspekte, die in die Definition eines Therapieversagens eingeflossen sind, stellen ausnahmslos Ereignisse dar, die entweder eine für den Patienten spürbare Verschlechterung der Erkrankung darstellen oder die Einleitung anderer therapeutischer Maßnahmen erfordern. Die

Anlehnung an Expertenempfehlungen unterstreicht die Validität dieser Operationalisierung. Die Validität der Endpunktkomponente Gesamtüberleben ist durch die eindeutige und objektive Definition, das Versterben des Patienten, gegeben. Die Endpunktkomponente Therapieversagen wurde nach validierten, internationalen Standards erhoben, sodass der Endpunkt EFS als valide einzustufen ist.

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Patientenrelevanz

Das PFS ist ein zusammengesetzter Endpunkt aus den Komponenten Gesamtüberleben und Zeit bis zur Progression inklusive des Auftretens eines Rezidivs. Wie bereits dargestellt, ist die Verlängerung des Überlebens gemäß § 2 Satz 3 AM-NutzenV grundsätzlich patientenrelevant. Zudem ist auch die Zeit bis zur Progression bzw. zum Auftreten eines Rezidivs für die Patienten von höchster Relevanz. Kommt es zur Progression oder zum Rezidiv, bedeutet dies gleichzeitig ein Fortschreiten der Erkrankung. Dieses Fortschreiten geht oftmals mit einem Rückgang der absoluten Neutrophilenzahl und der Thrombozytenzahl einher und hat eine verstärkte Notwendigkeit von Transfusionen zur Folge. Zudem wird das Fortschreiten von einer Verschlechterung des *Performance-Status* und von einer Zunahme der Symptome begleitet [25]. Die Prognose für AML-Patienten mit einer Progression, für die eine Standard-Induktionstherapie nicht infrage kommt, ist sehr schlecht und stellt somit eine erhebliche physische und / oder psychische Belastung dar. Insbesondere, da die bei diesen Patienten empfohlenen, nicht-intensiven Therapieoptionen gemeinhin nur bis zum Eintreten einer Progression eingesetzt werden und die Therapieoptionen danach sehr begrenzt sind [3, 25]. Aufgrund dieser klinischen Relevanz wird der Endpunkt PFS neben dem Gesamtüberleben von der EMA als wichtiger patientenrelevanter Endpunkt eingestuft: *“Prolonged PFS/DFS [disease-free survival] as such, however, is considered to be of benefit to the patient.”* [32]. Die Verhinderung oder Verzögerung einer Progression ist daher ein wichtiges Therapieziel und gemäß § 2 Satz 3 AM-NutzenV als unmittelbar patientenrelevant einzustufen.

Operationalisierung und Validität

Das PFS wurde in der Studie ASTX727-02 als sekundärer Endpunkt untersucht. Das progressionsfreie Überleben ist definiert als die Anzahl der Tage von Randomisierung bis zum Zeitpunkt der Progression der Erkrankung (inklusive Rezidiv) oder des Todes jeglicher Ursache. Sollte keines dieser Ereignisse eintreten, so wird das PFS am letzten Tag, an dem der Patient nachweislich am Leben war, zensiert. Die Definition des PFS in der Studie ASTX727-02 entspricht der international standardmäßig verwendeten und anerkannten Definition [33]. Die Operationalisierung der Feststellung der Progression / des Rezidivs erfolgt in Anlehnung an international anerkannte Kriterien des IWG und ELN und ist daher als valide einzustufen (Tabelle 4-8) [25, 26]. Zudem ist die Validität der Endpunktkomponente Gesamtüberleben durch die eindeutige und objektive Definition, das Versterben des Patienten, gegeben. Die Validität des zusammengesetzten Endpunkts PFS wird daher als gegeben betrachtet.

Tabelle 4-8: Definitionen von Progression und Rezidiv in der Studie ASTX727-02

Kategorie	Definition
Progression (PD) ^a	<p>Nachweis für einen Anstieg der Knochenmarkblasten und / oder der peripheren Blasten</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anstieg der Knochenmarkblasten von > 50 % im Vergleich zu Baseline (mindestens 15%iger Anstieg in Fällen mit < 30 % Knochenmarkblasten zu Baseline) oder • 70 % Knochenmarkblasten über mindestens 3 Monate oder • Anstieg der peripheren Blasten von > 50 % auf $\geq 25.000 / \mu\text{l}$
Rezidiv	<ul style="list-style-type: none"> • Wiederauftreten von peripheren Blasten oder • Wiederanstieg der Knochenmarkblasten auf $\geq 5 \%$ oder • PD (bestätigt durch den Prüfarzt)
<p>a: Basierend auf den Empfehlungen des ELN [25] CR: Komplette Remission; PD: Progression</p>	

Transfusionsunabhängigkeit (Thrombozyten / Erythrozyten)

Patientenrelevanz

Wie zuvor beschrieben, leiden Patienten mit AML unter charakteristischen Symptomen, welche überwiegend Ausdruck einer vorliegenden Erythrozytopenie, Neutropenie oder Thrombozytopenie sind. Zur Linderung dieser Symptome müssen häufig supportive Maßnahmen angewendet werden, in erster Linie Transfusionen von Thrombozyten- bzw. Erythrozytenkonzentraten [5]. Eine US-amerikanische Studie berichtet, dass Patienten, die nicht intensiv, d. h. nicht mit einer Standard-Induktionstherapie, sondern mit Cytarabin, Azacitidin oder Decitabin therapiert werden, durchschnittlich 3,6 Transfusionen pro Monat erhalten. Dagegen erhalten Patienten, bei denen ausschließlich *Best-Supportive-Care* (BSC) mit oder ohne Hydroxyurea-Gabe angewendet wird, sogar 6,8–8,2 Transfusionen pro Monat [34]. Einer retrospektiven Analyse von *Real-World*-Daten aus 22 Ländern zufolge, erhalten 57–80 % der AML-Patienten, für die eine Standard-Induktionstherapie nicht geeignet ist, während der Erstlinientherapie Thrombozyten- und / oder Erythrozytentransfusionen [35].

Die Transfusion von Thrombozyten oder Erythrozyten ist für den Patienten mit einem hohen Zeitaufwand verbunden, da diese oft nur in speziellen hämatoonkologischen Zentren verabreicht werden. Die Notwendigkeit wiederholter Bluttransfusionen führt daher zu einer erheblichen Belastung der Patienten [36-39]. Häufige und wiederholte Transfusionen tragen aufgrund der Hospitalisierung und der Invasivität des Verfahrens zu einer schlechten Lebensqualität bei [36]. Zudem besteht für den Patienten bei jeder Transfusion ein gewisses Infektionsrisiko [40, 41]. Dies ist besonders relevant, da AML-Patienten aufgrund der häufig auftretenden, krankheitsbedingten Neutropenie generell anfälliger für bakterielle Infektionen sind. Eine weitere mögliche Komplikation von Transfusionen ist das Auslösen von Immunmodulationen, welche Virusaktivierungen und Infektionen zur Folge haben können [42, 43]. Darüber hinaus können schwere, lebensbedrohliche Transfusionskomplikationen, wie

akute hämolytische Reaktionen oder auch eine transfusionsbedingte Lungeninsuffizienz auftreten [40, 44].

Eine verringerte Anzahl an benötigten Transfusionen bedeutet somit eine Reduktion der Einschränkungen des täglichen Lebens sowie eine Reduktion des Risikos für Komplikationen [3]. Normalisiert sich das Blutbild der AML-Patienten durch die Behandlung so weit, dass eine vollständige Transfusionsfreiheit erreicht werden kann, ist dies nicht nur ein direkter Ausdruck der Krankheitskontrolle, sondern ein Therapieerfolg, der für den Patienten direkt spürbar ist. Neben der direkten Patientenrelevanz korreliert die Transfusionsfreiheit mit einem längeren Gesamtüberleben und stellt somit einen wichtigen prognostischen Faktor dar [29, 45-47].

Der Endpunkt Transfusionsunabhängigkeit wurde in der Studie ASTX727-02 nach 56, 84 sowie 112 Tagen erhoben. In Relation zur medianen Überlebensdauer und der medianen Beobachtungsdauer in der Studie kann hier von einer langfristigen Transfusionsunabhängigkeit gesprochen werden. Eine Transfusionsfreiheit von 56 Tagen stellt für die AML-Patienten, für die eine Behandlung mit der Fixkombination Decitabin / Cedazuridin infrage kommt, einen langen Zeitraum dar, über den eine direkte Verbesserung des therapielevanten Nutzens gezeigt werden kann. Der Endpunkt ist gemäß § 2 Satz 3 AM-NutzenV als unmittelbar patientenrelevant einzustufen.

Operationalisierung und Validität

Die Transfusionsunabhängigkeit wurde in der Studie ASTX727-02 als sekundärer Endpunkt untersucht. Zu Baseline wurde die Transfusionsbedürftigkeit (Thrombozyten oder Erythrozyten) der Patienten festgestellt. Als transfusionsbedürftig gelten dabei alle Patienten, die innerhalb von 56 Tagen vor der ersten Gabe der Studienmedikation zwei oder mehr Transfusionseinheiten erhalten haben. Die Transfusionsunabhängigkeit ist definiert als eine Freiheit von Thrombozyten- oder Erythrozytentransfusionen von 56, 84 oder 112 Tagen nach der ersten Gabe der Studienmedikation bei gleichzeitiger Aufrechterhaltung einer Thrombozytenzahl von $\geq 20 \times 10^9 / l$ bzw. einer Hämoglobinkonzentration von $\geq 8 \text{ g / dl}$. Die Entscheidung zur Verabreichung einer Thrombozyten- oder Erythrozytentransfusion erfolgte auf Basis von objektiven und quantitativen Kriterien, die sich an den lokalen Leitlinien orientieren, und wurde auf Basis von objektiven Labor- und klinischen Parametern patientenindividuell durch den jeweiligen Arzt getroffen. Die Validität des Endpunkts ist demzufolge gegeben.

Decitabin-Exposition (area under the curve [AUC], ergänzend dargestellt)

Für eine wirksame und sichere Therapie ist auch die Kenntnis der pharmakokinetischen Eigenschaften eines Arzneimittels essenziell. Im Zulassungsverfahren der Fixkombination Decitabin / Cedazuridin war der Nachweis der vergleichbaren Decitabin-Exposition zwischen der oralen und der intravenösen Darreichungsform, und damit auch die Vergleichbarkeit der Wirksamkeit und Verträglichkeit, für die EMA ein zentraler Aspekt [48].

Die intravenöse Formulierung von Decitabin, welche eine einstündige Infusion an fünf aufeinanderfolgenden Tagen in einem Behandlungszyklus (28 Tage) über einen Zeitraum von mehreren Monaten bis sogar Jahren hinweg erfordert, stellt eine erhebliche Belastung für die

Patienten dar. Eine mögliche Folge daraus ist eine verminderte Adhärenz oder der vorzeitige Abbruch der Behandlung, wodurch es gewöhnlich auch zu einer raschen Krankheitsprogression kommt. Der therapeutische Bedarf an oralen Behandlungsoptionen mit einem akzeptablen Nebenwirkungsprofil ist daher hoch.

Die Entwicklung einer Formulierung für die orale Verabreichung von Decitabin hat sich in der Vergangenheit aufgrund des schnellen Metabolismus von Nukleosid-Derivaten durch das Enzym Cytidin-Desaminase (CDA) während der Passage durch die Magen-Darm-Schleimhaut und die Leber jedoch als schwierig erwiesen. So führte bisher die orale Gabe von Nukleosid-Derivaten zu kaum nachweisbaren Blutspiegeln. Um eine geringfügige Exposition von Nukleosid-Derivaten zu erreichen, sind hohe Dosen erforderlich, die mit starken gastrointestinalen Toxizitäten der Grade 3 und 4 (Übelkeit, Erbrechen und Durchfall) und einer hohen Variabilität der Exposition einhergehen [49].

Dieses Problem wird durch die Fixkombination Decitabin / Cedazuridin gelöst. Durch die Kombination des Nukleosid-Derivats Decitabin mit dem CDA-Inhibitor Cedazuridin wird der Abbau von Decitabin im Darm und in der Leber inhibiert, und erstmalig werden klinisch relevante Blutspiegel erreicht. Das primäre Ziel der Studie ASTX727-02 war es dementsprechend, die Äquivalenz der Exposition von Decitabin nach Verabreichung der Fixkombination Decitabin / Cedazuridin im Vergleich zu intravenösem (i.v.) Decitabin nachzuweisen. Zu diesem Zweck wurde die Bioverfügbarkeit der oralen Fixkombination Decitabin / Cedazuridin mit der von i.v. verabreichtem Decitabin verglichen. 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. Die Messungen ergeben einen typischen Kurvenverlauf, der die Anflutung des Wirkstoffs zeigt. Die Fläche unter dieser Kurve wird als *area under the curve* (AUC) bezeichnet.

Der Vergleich der Pharmakokinetik dient dazu, die vergleichbare Bioverfügbarkeit und damit die Bioäquivalenz der oralen Fixkombination Decitabin / Cedazuridin zu i.v. verabreichtem Decitabin darzustellen, da sich hieraus die gleichartige Wirksamkeit der beiden Arzneimittel ableiten lässt. Diese stellt in Kombination mit der vorteilhaften oralen Formulierung den wesentlichen klinischen Nutzen der Fixkombination Decitabin / Cedazuridin dar. Auch wenn der Endpunkt nicht unmittelbar patientenrelevant ist, ist dieser für den Patienten von großer Bedeutung und wird dementsprechend in diesem Dossier ergänzend dargestellt.

Operationalisierung und Validität

Die Decitabin-Exposition (AUC) wurde in der Studie ASTX727-02 als primärer Endpunkt untersucht und wurde mittels 5-Tages-AUC₀₋₂₄ gemessen. Die Analyse umfasste hierbei Daten der folgenden Pharmakokinetik-Erhebungen:

- Decitabin / Cedazuridin: Tag 1, 2 und / oder 5 (innerhalb von drei Stunden im geplanten Verabreichungszeitraum, kein Erbrechen innerhalb von sechs Stunden nach Verabreichung und mindestens zwei auswertbare AUC₀₋₂₄-Messungen)

- i.v. Decitabin: Tag 1 und / oder 5 (vollständige Verabreichung als einstündige Infusion und mindestens eine auswertbare AUC₀₋₂₄-Messung)

Die Decitabin-Exposition wird mittels objektiver Laborparametern erhoben. Daher wird der Endpunkt als valide erachtet.

Maximale %LINE-1-Demethylierung (ergänzend dargestellt)

Die DNA-Methylierung ist ein bedeutender epigenetischer Prozess zur Steuerung der Genexpression. Durch DNA-Methyltransferasen (DNMT) werden Methylgruppen auf das C-5-Atom der Base Cytosin übertragen, ohne jedoch die DNA-Sequenz zu verändern [50, 51]. Dieser Prozess findet fast ausschließlich in Genabschnitten statt, in denen auf Cytosin unmittelbar ein Guanin-Nukleotid folgt [50]. Durch die Methylierung von promotornahen Genabschnitten kann der dahinterliegende Abschnitt der DNA nicht abgelesen werden und es kommt zur Stilllegung der Genexpression [50-52]. Tritt eine Hypermethylierung in den Promotorregionen von Tumorsuppressorgenen auf, werden diese in der Folge stillgelegt, so dass es zu einer bösartigen Entartung der betroffenen Zelle kommen kann [50, 52].

Decitabin ist ein Cytidin-Analogon, welches die DNA-Methylierung hemmt, indem es in die DNA integriert wird und anschließend kovalente Bindungen mit der DNMT ausbildet [53]. Durch dieses DNMT-Trapping kommt es zu einer Reduktion der DNMT in der Zelle, was eine Hypomethylierung der DNA zur Folge hat. Infolgedessen werden pathologisch stillgelegte Gene wie z. B. Tumorsuppressorgene reaktiviert, sodass die zelluläre Proliferation reduziert wird und es zur Einleitung der Apoptose kommt. Dies hat zur Folge, dass die unkontrollierte Proliferation und die Akkumulation der Myeloblasten eingedämmt werden.

Die Analyse der Methylierung von sich wiederholenden genomischen Elementen, wie z. B. der *long interspersed nucleotide elements (LINE-1)*, die normalerweise stark methyliert sind, stellt einen pharmakodynamischen Surrogatmarker für die globale DNA-Methylierung dar [54]. Durch die Erhebung der *LINE-1*-Demethylierung und dem Vergleich der mittleren maximalen %*LINE-1*-Demethylierung der oralen Fixkombination Decitabin / Cedazuridin mit i.v. Decitabin kann die vergleichbare Wirksamkeit gezeigt werden. Dementsprechend wird der Endpunkt *LINE-1*-Demethylierung ergänzend dargestellt.

Operationalisierung und Validität

Die pharmakodynamischen Auswertungen basierten in der Studie ASTX727-02 auf der %*LINE-1*-Demethylierung im Blut, welche zu folgenden Zeitpunkten gemessen wird:

- Vor der Behandlung jeweils an Tag 1 der Behandlungszyklen 1, 2 und 3.
- An Tag 8, 15 und 22 der Behandlungszyklen 1 und 2.

Die *LINE-1*-Demethylierung wird mittels objektiver Laborparameter erhoben. Daher wird der Endpunkt als valide erachtet.

Verträglichkeit

Patientenrelevanz

Unter einem unerwünschten Ereignis (UE) versteht man jegliche unerwünschte medizinische Reaktion, die innerhalb einer klinischen Studie auftritt, unabhängig davon, ob das Ereignis in kausalem Zusammenhang mit der Gabe der Studienmedikation steht. Den Vorgaben des G-BA entsprechend werden im vorliegenden Nutzendossier UE sowohl als Gesamtraten als auch nach Systemorganklasse (*system organ class*, SOC) und bevorzugter Bezeichnung (*preferred term*, PT) dargestellt. Gemäß § 3 Absatz 1 des 5. Kapitels der VerFO des G-BA ist der Nutzen eines Arzneimittels u. a. der patientenrelevante therapeutische Effekt hinsichtlich der Verringerung von Nebenwirkungen. Demzufolge handelt es sich bei dem Endpunkt Verträglichkeit gemäß der VerFO des G-BA um einen patientenrelevanten Endpunkt.

Operationalisierung und Validität

Die UE wurden in der Studie ab dem Zeitpunkt der Randomisierung bis zu 30 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation oder bis zum Beginn einer neuen AML-Therapie (inklusive einer Behandlung mit einer anderen Prüfsubstanz), je nachdem welches Ereignis zuerst eintrat, erhoben. In die Auswertung gingen allerdings nur UE ein, die nach der ersten Gabe der Studienmedikation auftraten (*treatment emergent adverse events*, TEAE), um die Häufigkeit und die Schwere der UE sowie einen möglichen Zusammenhang mit der Studienmedikation zu bewerten.

Die folgenden Gesamtraten werden berichtet:

- UE (jeglichen Schweregrades)
- UE differenziert nach Schweregrad
- Schwerwiegende UE (SUE)
- Studienabbrüche aufgrund von UE

Für die Studie ASTX727-02 waren keine UE von besonderem Interesse (UESI) definiert.

Schwere der UE

Die Einteilung des Schweregrades der UE wurde gemäß den *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (NCI CTCAE, Version 4.03) vorgenommen.

- Mild (Grad 1): Jedes asymptomatische oder nur mit milden Symptomen einhergehende UE, das lediglich eine klinische oder diagnostische Beobachtung, jedoch keine Intervention benötigt. Die Aktivitäten des täglichen Lebens werden nicht durch das UE beeinflusst.

- Moderat (Grad 2): Jedes UE, das eine lokale oder nicht-invasive Intervention benötigt. Die altersgerechten instrumentellen Aktivitäten des täglichen Lebens (z. B. Zubereitung von Mahlzeiten, Einkauf von Lebensmitteln etc.) werden durch das UE beeinflusst.
- Schwer (Grad 3): Jedes UE, das medizinisch bedeutsam aber nicht unmittelbar lebensbedrohlich ist und das eine stationäre Aufnahme oder eine Verlängerung der stationären Behandlung erfordert. Das UE behindert die selbstversorgenden Aktivitäten des täglichen Lebens (z. B. Körperpflege, Anziehen, Medikamenteneinnahme etc.).
- Lebensbedrohlich (Grad 4): Jedes UE, das lebensbedrohliche Auswirkungen hat und eine dringende Intervention erfordert.
- Tod (Grad 5): Tod im Zusammenhang mit einem UE.

Schwerwiegende UE

Folgende Ereignisse gelten als SUE:

- Tod
- Lebensbedrohliche UE
- UE, die eine Hospitalisierung erfordern oder eine bestehende Hospitalisierung verlängern
- Persistierende oder signifikante Einschränkung oder Behinderung (wesentliche Beeinträchtigung der normalen Lebensfunktion)
- Kongenitale Anomalie / Geburtsfehler

Wichtige medizinische Ereignisse, die nicht zum Tod führen, nicht lebensbedrohlich sind und keinen Krankenhausaufenthalt erfordern, können als schwerwiegend angesehen werden, wenn sie nach angemessener medizinischer Beurteilung den Patienten gefährden und einen medizinischen oder chirurgischen Eingriff erfordern, um eines der in der Definition von SUE aufgeführten Ereignisse zu verhindern.

Kausalität der UE

Alle UE und SUE wurden bezüglich eines möglichen Zusammenhangs mit der Gabe der Studienmedikation von den Prüffärzten bewertet. Die Bewertung wurde anhand der folgenden Kategorien vorgenommen:

- Zusammenhängend: Jedes UE, bei dem ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten des Ereignisses und der Gabe der Studienmedikation plausibel ist. Von einem plausiblen Zusammenhang kann ausgegangen werden, wenn
 - ein zeitlicher Zusammenhang zwischen der Gabe der Studienmedikation und dem Auftreten des UEs besteht **und / oder**

- das UE eine bekannte Reaktion auf die Studienmedikation darstellt **und / oder**
- das UE nach Absetzen der Studienmedikation oder Dosisreduktion abklingt und das – falls zutreffend – nach erneutem Beginn der Studienmedikation oder nach Dosissteigerung wieder auftritt.

Des Weiteren sollten die Prüfarzte bei UEs, die den folgenden Beispielen entsprechen, von einem vermutlich kausalen Zusammenhang der Studienmedikation und dem Auftreten eines UEs ausgehen:

- Einmaliges Auftreten eines seltenen Ereignisses, das bekanntermaßen stark mit der Arzneimittelexposition zusammenhängt (z. B. Angioödem, Leberschädigung, Stevens-Johnson-Syndrom).
 - Ein- oder mehrmaliges Auftreten eines Ereignisses, das üblicherweise nicht mit der Arzneimittelexposition assoziiert wird, aber ansonsten in der untersuchten Patientenpopulation selten ist (z. B. akuter Myokardinfarkt bei einer jungen Frau).
 - In der aggregierten Analyse zeigt sich, dass beobachtete Ereignisse häufiger im Interventionsarm der Studie auftreten als im parallelen Kontrollarm oder als in historischen Kontrollen.
- Nichtzusammenhängend: UE, die nicht den oben genannten Kriterien entsprechen und bei denen daher davon ausgegangen wird, dass sie zweifelsfrei nicht mit der Studienmedikation zusammenhängen.

Die Analyse der Verträglichkeit erfolgte für jede Behandlungsgruppe separat anhand des *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA, v22.0). Die Darstellung gemäß standardisierter MedDRA-Terminologie und die Einteilung des Schweregrades nach CTCAE entspricht internationalen Standards und ist daher als valide anzusehen.

Verwendete statistische Methoden

Auswertungspopulationen

All Subject Analysis Set

Das *All Subject Analysis Set* enthält alle Patienten, die das Screening durchlaufen haben, inklusive derer, die nicht die Einschlusskriterien der Studie erfüllten. Dementsprechend wurde diese Analysepopulation nicht für die Auswertungen herangezogen.

Efficacy Analysis Set

Das *Efficacy Analysis Set* wurde für die Auswertung der Wirksamkeitsendpunkte herangezogen und enthält alle Patienten, die eine beliebige Menge Studienmedikation erhalten haben. Ein Ausschluss von Patienten aus der Analyse aufgrund von Protokollverletzungen fand nicht statt.

Die Patienten wurden für die Behandlungssequenz⁵ ausgewertet, die ihrer Randomisierung entsprach.

Intention-To-Treat (ITT) Analysis Set

Das *ITT Analysis Set* enthält alle Patienten, die randomisiert wurden. Diese Analyseset wurde für die Auswertung des Ansprechens herangezogen, da dies eine Anforderung der EMA im Zulassungsprozess war. Das *ITT Analysis Set* enthält lediglich zwei Patienten mehr als das *Efficacy Analysis Set*. Diese beiden Patienten schieden allerdings vor der ersten Verabreichung der Studienmedikation aus der Studie aus. Da sich im Vergleich zu den Auswertungen anhand des *Efficacy Analysis Set* keine Unterschiede ergaben, werden im vorliegenden Dossier nur die Ergebnisse des *Efficacy Analysis Set* dargestellt.

Safety Analysis Set

Das *Safety Analysis Set* wurde für die Auswertung der Verträglichkeitsendpunkte verwendet und enthält alle Patienten, die eine beliebige Menge Studienmedikation erhalten haben. In der Verträglichkeitsanalyse war der Ausschluss von Patienten aufgrund von Protokollverletzungen nicht gestattet. Die Patienten wurden entsprechend ihrer erhaltenen Behandlung für die jeweiligen Behandlungssequenz ausgewertet.

Pharmakokinetics Analysis Set

Für die Auswertung wurden zwei Pharmakokinetik-Analysesets verwendet, das *Primary Endpoint PK Analysis Set* und das *Overall PK Analysis Set*.

Primary Endpoint PK Analysis Set

Enthält alle Patienten, die in Zyklus 1 und Zyklus 2 jeweils an fünf konsekutiven Tagen die Fixkombination Decitabin / Cedazuridin und i.v. Decitabin erhalten haben und die folgenden Kriterien erfüllten:

- Decitabin / Cedazuridin: Vollständige Dosis (d. h. an fünf konsekutiven Tagen) innerhalb von drei Stunden nach dem geplanten Verabreichungszeitpunkt und kein Erbrechen innerhalb von sechs Stunden nach der Verabreichung
- i.v. Decitabin: Vollständige Dosis als einstündige Infusion
- Mindestens zwei Tage mit auswertbarer Decitabin-AUC₀₋₂₄-Messung im Decitabin / Cedazuridin -Zyklus, d. h. Tag 1 und entweder Tag 2 oder Tag 5

Das *Primary Endpoint PK Analysis Set* wurde für die Auswertung des primären Endpunkts (Vergleich der Decitabin-Exposition [gemessen als 5-Tages-AUC₀₋₂₄] zwischen der Fixkombination Decitabin / Cedazuridin und i.v. Decitabin) herangezogen.

⁵ Sequenz A: Zyklus 1: Decitabin / Cedazuridin, Zyklus 2: i.v. Decitabin; Sequenz B: Zyklus 1: i.v. Decitabin, Zyklus 2: Decitabin / Cedazuridin

Overall PK Analysis Set

Enthält alle Patienten, bei denen die folgenden Kriterien erfüllt waren:

- Beliebige Menge der Studienmedikation erhalten
- Einhaltung des Protokolls insoweit, dass Pharmakokinetik-Proben wie geplant genommen werden konnten
- Es lagen ausreichend Proben vor, um die Plasmakonzentration von Decitabin, Cedazuridin und dem Cedazuridin-Epimer messen zu können

Das *Overall PK Analysis Set* wurde zur Berechnung der täglichen Decitabin-Exposition (gemessen als AUC_{0-24}) und zur Auswertung weiterer sekundärer pharmakokinetischer Parameter herangezogen.

Pharmacodynamic LINE-1 Analysis Set

Das *Pharmacodynamic LINE-1 Analysis Set* enthält alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und für die zu Beginn (Tag 1) und entweder an Tag 8 oder Tag 15 von Zyklus 1 oder Zyklus 2 Daten zur %*LINE-1*-Methylierung vorlagen. Das *Pharmacodynamic LINE-1 Analysis Set* wurde zur Analyse des Pharmakodynamikendpunkts Maximale %*LINE-1*-Demethylierung verwendet.

Auswertungsmethoden

Wirksamkeitsendpunkte

Für die Auswertung der Wirksamkeitsendpunkte wurden ausschließlich deskriptive statistische Methoden angewendet, eine vergleichende Auswertung zwischen den Behandlungssequenzen (Studienarmen) wurde nicht durchgeführt.

Ereigniszeitanalysen

Für das EFS, das PFS sowie für die Dauer des Ansprechens wurden Ereigniszeitanalysen anhand der Kaplan-Meier-Methode durchgeführt und Kaplan-Meier-Plots erstellt. Berichtet wurden jeweils der Median, das 25%- und das 75%-Quartil der Ereigniszeit sowie die dazugehörigen 95%-Konfidenzintervalle. Der Median, die Quartile und das 95%-Konfidenzintervall für die Ereigniszeit des OS wurden anhand der Kaplan-Meier-Methode und der log-log-Transformation der Überlebensfunktion geschätzt.

Ansprechen

Die Auswertung der Ansprechkategorien (CR, CRi, CRh, CRp, PR, StD und zusammengesetzte Ansprechkategorien) umfasst die Häufigkeiten und prozentualen Anteile, zudem wird jeweils das 95%-Konfidenzintervall dargestellt. Für die Zeit bis zum Ansprechen werden der Mittelwert, die Standardabweichung, der Median sowie Minimum und Maximum zur Auswertung herangezogen.

Transfusionsunabhängigkeit

Die Analyse erfolgt simultan und separat für die Transfusionsabhängigkeit von Thrombozyten und Erythrozyten. Die Patienten, die nach der Behandlung eine Transfusionsunabhängigkeit von 56, 84 oder 112 Tagen erreicht haben, werden als Anteil aller zu Baseline transfusionsbedürftigen Patienten dargestellt, inklusive des dazugehörigen 95-%-Konfidenzintervalls.

Pharmakokinetik

Decitabin-Exposition (5-Tages-AUC₀₋₂₄)

Zur Berechnung des primären Pharmakokinetik-Endpunkts (Decitabin-Exposition [gemessen als 5-Tages-AUC₀₋₂₄]) wurde zunächst die tägliche Decitabin-Exposition (AUC₀₋₂₄) bestimmt. Die AUC₀₋₂₄ wurde nach der log-linearen Trapezregel unter Verwendung der gemessenen Konzentrations-Zeit-Werte oberhalb der unteren Quantifizierungsgrenze (*lower limit of quantification*, LLOQ) berechnet und / oder gegebenenfalls extrapoliert.

Um die 5-Tages-AUC₀₋₂₄ nach Gabe der oralen Fixkombination Decitabin / Cedazuridin zu berechnen, wurde von folgenden Annahmen ausgegangen:

- Steady-State wurde an Tag 2 der Behandlung mit der Fixkombination Decitabin / Cedazuridin erreicht
- Basierend auf dem Erreichen des Steady-State an Tag 2, ist die Decitabin-AUC₀₋₂₄ an Tag 2 und an Tag 5 repräsentativ für die tägliche AUC₀₋₂₄ an den Tagen 2–5, bei einer angenommenen fünftägigen Gabe der Fixkombination Decitabin / Cedazuridin

Die Berechnung der 5-Tages-AUC₀₋₂₄ wurde folgendermaßen vorgegangen:

- $5\text{-Tages-AUC}_{0-24} = \text{Tag 1 AUC}_{0-24} + ((\text{Tag 2 AUC}_{0-24} + \text{Tag 5 AUC}_{0-24}) \times 2)$

Lag der Wert für AUC₀₋₂₄ an Tag 2 nicht vor, wurde dieser durch den Wert von Tag 5 ersetzt und umgekehrt.

Um die 5-Tages-AUC₀₋₂₄ nach Gabe von i.v. Decitabin zu berechnen, wurde folgendermaßen vorgegangen:

- $5\text{-Tages-AUC}_{0-24} = ((\text{Tag 1 AUC}_{0-24} + \text{Tag 5 AUC}_{0-24}) / 2) \times 5$

Laut den Angaben in der Fachinformation von i.v. Decitabin kommt es bei einer Infusion an fünf konsekutiven Tagen nicht zu einer Akkumulation von Decitabin (im Vergleich von Tag 5 zu Tag 1) [2]. Lag der Wert für AUC₀₋₂₄ an Tag 1 nicht vor, wurde dieser durch den Wert von Tag 5 ersetzt und umgekehrt.

Der Vergleich der 5-Tages-AUC₀₋₂₄ zwischen der Fixkombination Decitabin / Cedazuridin und i.v. Decitabin wurde anhand einer Mixed-Effect-Model-Analyse durchgeführt, die auf die logarithmierte (ln-transformierte) 5-Tages-AUC₀₋₂₄ angewendet wurde. In diese Analyse gingen nur Patienten ein, für die zuverlässige, paarweise auswertbare 5-Tages-AUC₀₋₂₄ für

sowohl die Fixkombination Decitabin / Cedazuridin als auch i.v. Decitabin vorlagen (*Primary Paired Population*).

Das Modell enthält Behandlung (Decitabin / Cedazuridin oder i.v. Decitabin), Periode (Zyklus 1 oder 2) und Behandlungssequenz⁶ (A oder B) als feste Effekte, den Patienten genestet in der Behandlungssequenz als zufälliger Effekt. Die Auswirkungen der Behandlungssequenz und der Periode werden bewertet. Der Modell-Output umfasst die Berechnung der *Least Square Means* (LSM) und der LSM-Differenz zwischen den Behandlungen sowie des dazugehörigen Standardfehlers.

Für die Bewertung der relativen AUC-Äquivalenz wurden die 90-%-Konfidenzintervalle für das Verhältnis der LSM des Faktors Behandlung der Fixkombination Decitabin / Cedazuridin im Vergleich zu i.v. Decitabin für die Parameter der 5-Tages-AUC₀₋₂₄ unter Verwendung von ln-transformierten Daten berechnet. Die ln-transformierte Ergebnisse wurden durch Exponenzieren in die ursprüngliche Skala zurücktransformiert, um geometrische LSM für jede Behandlung und das Verhältnis der geometrischen LSM der 5-Tages-AUC₀₋₂₄ von oraler gegenüber intravenöser Behandlung zu erhalten. Die LSM wurden als Verhältnis zu den LSM von i.v. Decitabin ausgedrückt, um die Fixkombination Decitabin / Cedazuridin mit i.v. Decitabin zu vergleichen.

Der intraindividuelle Variationskoeffizient (%) wurde mittels der folgenden Formel berechnet:

$$100 \times \sqrt{\exp(\text{MSE}) - 1}$$

Der mittlere quadratische Fehler (MSE) ist die geschätzte residuale Variabilität aus dem Mixed-Effects-Model.

Die beiden Behandlungen (Decitabin / Cedazuridin, i.v. Decitabin) wurden als gleichwertig betrachtet, wenn das 2-seitige 90%-Konfidenzintervall des Verhältnisses der LSM der 5-Tages-AUC₀₋₂₄ für die Fixkombination Decitabin / Cedazuridin im Vergleich zu i.v. Decitabin vollständig innerhalb des Bereichs von 0,80 bis 1,25 lag.

Als Sensitivitätsanalyse wurden Patienten, die mindestens einen validen 5-Tages-AUC₀₋₂₄-Wert entweder für die Fixkombination Decitabin / Cedazuridin oder i.v. Decitabin aufwiesen (*Sensitivity Paired Population*), in die Analyse aufgenommen. Die Auswertung erfolgte mit einem Mixed-Effect-Model mit Messwiederholung (*mixed-effect model repeated measure*, MMRM) und Kenward-Roger-Korrektur der Freiheitsgrade. In einer weiteren Sensitivitätsanalyse wurden zusätzlich auch Patienten in das MMRM eingeschlossen, bei denen nur für einen Zyklus vollständige 5-Tages-AUC₀₋₂₄-Werte vorlagen (*Sensitivity Unpaired Population*).

⁶ Sequenz A: Zyklus 1: Decitabin / Cedazuridin, Zyklus 2: i.v. Decitabin; Sequenz B: Zyklus 1: i.v. Decitabin, Zyklus 2: Decitabin / Cedazuridin

Pharmakodynamik

Maximale %LINE-1-Demethylierung

Die Werte der *LINE-1*-Methylierung kehren häufig bis zum 28. Tag des ersten Behandlungszyklus nicht vollständig zum Ausgangswert zurück. Um störende Effekte aufgrund potenziell unterschiedlicher Ausgangswerte in Zyklus 2 und Zyklus 1 zu vermeiden, werden die Patienten für jeden der beiden Zyklen separat anhand der Ausgangswerte vor jedem Zyklus verglichen. Die Auswertung beschränkt sich daher in jedem der beiden Zyklen auf Vergleiche zwischen den Patienten.

Für jeden der beiden Zyklen werden die Daten der *LINE-1*-Methylierung deskriptiv (anhand von Mittelwert, Standardabweichung, Standardfehler, Median sowie Minimum und Maximum) nach Studienvisite und Behandlung (Decitabin / Cedazuridin, i.v. Decitabin) zusammengefasst. Die maximale %*LINE-1*-Demethylierung wird ebenfalls deskriptiv nach Behandlung zusammengefasst. Für die mittlere maximale %*LINE-1*-Demethylierung der Fixkombination Decitabin / Cedazuridin und i.v. Decitabin in Zyklus 1 und 2 werden zudem die 95%-Konfidenzintervalle berechnet. Das 95%-Konfidenzintervall für die Differenz der mittleren maximalen %*LINE-1*-Demethylierung zwischen der Fixkombination Decitabin / Cedazuridin und i.v. Decitabin in Zyklus 1 und 2 wird basierend auf einer Varianzanalyse (*analysis of variance*, ANOVA) mit Behandlung als Faktor generiert.

4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung⁷ erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen

⁷ Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: 25-27.

Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g , als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁸ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität^{9,7} erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p -Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0,05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da nur eine einzige Studie identifiziert wurde, die die Ein- und Ausschlusskriterien (siehe Tabelle 4-4 und Tabelle 4-5) erfüllt. Dabei handelt es sich um die pivotale Studie ASTX727-02, eine multizentrische, randomisierte, offene Cross-Over-Studie der Phase III.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

⁸ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

⁹ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Es waren weder Sensitivitätsanalysen in der Studie ASTX727-02 präspezifiziert, noch wurden für die Bewertung des Zusatznutzens der Fixkombination Decitabin / Cedazuridin Post-hoc-Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere bzw. –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach

Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Da der Vergleich der Fixkombination Decitabin / Cedazuridin mit i.v. Decitabin in der Studie ASTX727-02 über einen zu kurzen Zeitraum durchgeführt wurde, erfüllt die Studie nicht die formalen Anforderungen des G-BA an die Evidenz zum Nachweis eines Zusatznutzens im Vergleich zur zVT. Die Studie wird dennoch im vorliegenden Dossier herangezogen, da es sich um die zulassungsbegründende Studie handelt und diese somit geeignet ist, den medizinischen Nutzen (Langzeitwirksamkeit und Verträglichkeit) der Fixkombination Decitabin / Cedazuridin darzustellen. Die Darstellung der Studie erfolgt dementsprechend in Abschnitt 4.3.2.3 Weitere Untersuchungen.

Es waren in der Studie ASTX727-02 weder Subgruppenanalysen präspezifiziert, noch wurden für die Bewertung des Zusatznutzens der Fixkombination Decitabin / Cedazuridin Post-hoc-Subgruppenanalysen durchgeführt.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen¹⁰. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche¹¹ oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)¹² und Rücker (2012)¹³ vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und

¹⁰ Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDS und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf.

¹¹ Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol 1997; 50(6): 683-691.

¹² Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.

¹³ Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. Res Synth Methods 2012; 3(4): 312-324.

indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹⁴.

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades). [55-58] Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen^{15, 16, 17}

Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*

¹⁴ Schöttker B, Lüthmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

¹⁵ Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

¹⁶ Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study *BMJ* 2011; 343 :d4909

¹⁷ Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. *Res Synth Methods* 2013; 4(4): 291-323.

- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Da der Vergleich der Fixkombination Decitabin / Cedazuridin mit i.v. Decitabin in der Studie ASTX727-02 über einen zu kurzen Zeitraum durchgeführt wurde, erfüllt die Studie nicht die formalen Anforderungen des G-BA an die Evidenz zum Nachweis eines Zusatznutzens im Vergleich zur zVT. Die Studie wird dennoch im vorliegenden Dossier herangezogen, da es sich um die zulassungsbegründende Studie handelt und diese somit geeignet ist, den medizinischen Nutzen (Langzeitwirksamkeit und Verträglichkeit) der Fixkombination Decitabin / Cedazuridin darzustellen. Die Darstellung der Studie erfolgt dementsprechend in Abschnitt 4.3.2.3 Weitere Untersuchungen.

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

- Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
- Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
- Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

Falls für die Bewertung des Zusatznutzens mehrere Komparatoren (z.B. Wirkstoffe) herangezogen werden, sind die Aussagen zum Zusatznutzen primär gegenüber der Gesamtheit der gewählten Komparatoren durchzuführen (z. B. basierend auf Meta-Analysen unter gemeinsamer Betrachtung aller direkt vergleichender Studien). Spezifische methodische Argumente, die gegen eine gemeinsame Analyse sprechen (z. B. statistische oder inhaltliche Heterogenität), sind davon unbenommen. Eine zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in jedem Fall erforderlich.

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

- Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer, Angabe zu geplanten und durchgeführten Datenschnitten und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-9: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
ASTX727-02	ja	ja ^a	abgeschlossen	<p><u>Aktiv-kontrollierte Phase:</u> 8 Wochen (2 Zyklen à 28 Tage)</p> <p><u>Einarmige Phase:</u> 28-Tages-Zyklen mit Decitabin / Cedazuridin bis Progression, inakzeptabler Toxizität, Behandlungsabbruch oder Ausscheiden aus der Studie</p> <p><u>Studiendauer:</u> 15. Februar 2018 bis 28. März 2023</p> <p><u>Datenschnitte:</u> 10. September 2021 25. Mai 2023 (final)</p>	<p><u>Intervention:</u> Decitabin / Cedazuridin gemäß Fachinformation</p> <p><u>Kontrolle:</u> Intravenöses Decitabin gemäß Fachinformation</p>
a: Sponsor der Studie ist das Unternehmen Astex Pharmaceuticals, Inc., das seit 2013 Teil der Otsuka Group ist.					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-9 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Für das in diesem Dossier vorliegende Anwendungsgebiet wurde eine RCT des pharmazeutischen Unternehmers identifiziert. Der Stand der Information ist der 15.12.2023.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-9 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-10: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
ASTX727-02	Die randomisierte, kontrollierte Phase der Studie ist mit zwei Behandlungszyklen zu kurz. Laut der Fachinformation der oralen Fixkombination Decitabin / Cedazuridin sollte eine Überprüfung des Ansprechens erst nach vier Behandlungszyklen vorgenommen werden [1].

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

Folgende Datenbanken wurden im Rahmen der bibliographischen Literaturrecherche durchsucht: MEDLINE, EMBASE und das Cochrane Central Register of Clinical Trials. Die Suche wurde am 15.12.2023 entsprechend der in Abschnitt 4.2.2 beschriebenen Suchkriterien durchgeführt.

Es wurden insgesamt 49 Treffer identifiziert. Nach dem Ausschluss von Duplikaten blieben 41 eindeutige Treffer übrig. Zwei unabhängige Reviewer wählten die relevanten Studien anhand der in Abschnitt 4.2.2 beschriebenen Ein- und Ausschlusskriterien aus. Dabei wurden Treffer in Studienregistern nicht berücksichtigt, da diese über die Studienregistersuche abgedeckt sind (Abschnitt 4.3.1.1.3). Es wurden keine relevanten Studien identifiziert (Abbildung 4-1).

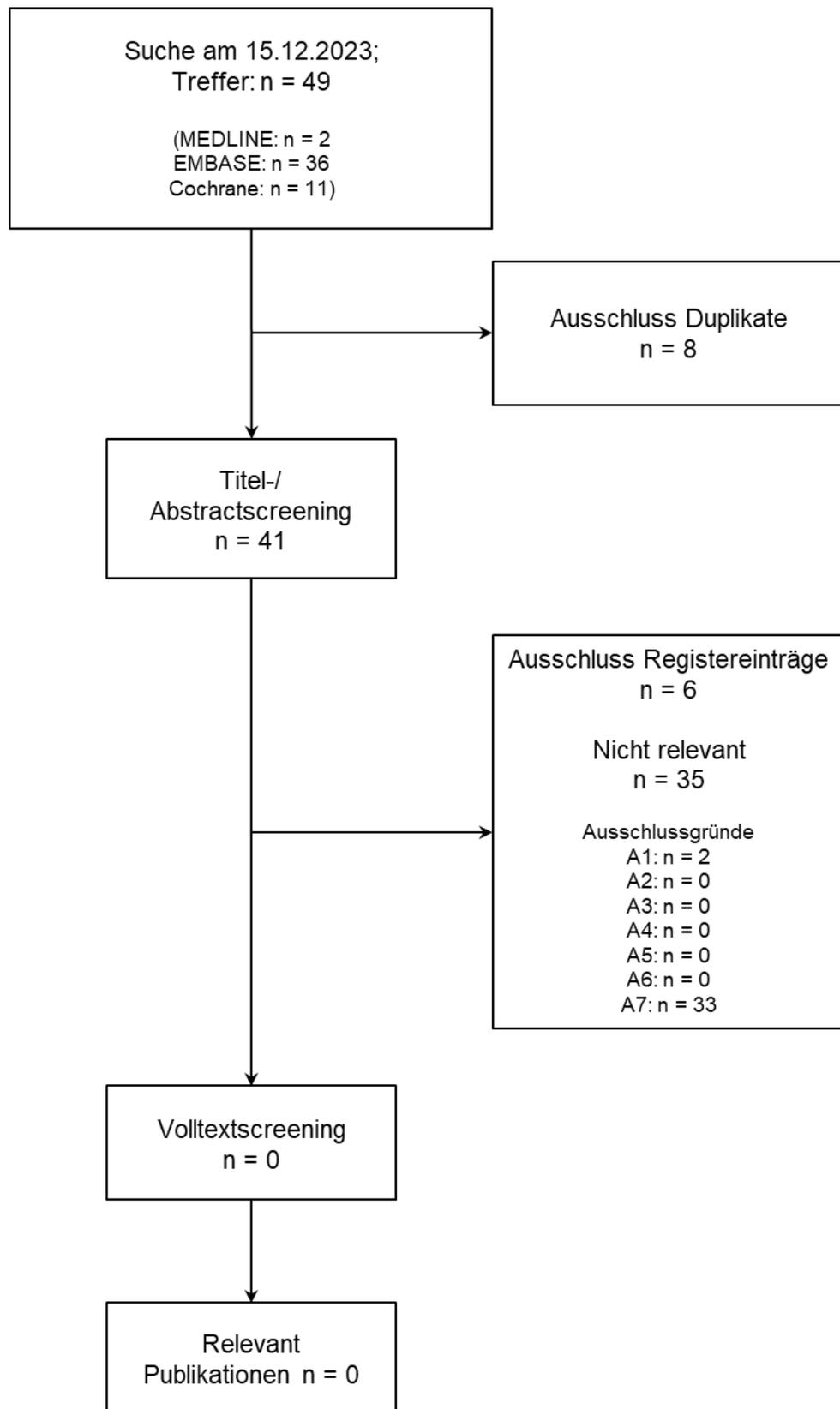


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-9) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in 0.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-11: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
Nicht zutreffend. Es wurde keine RCT im Anwendungsgebiet identifiziert, die die Einschlusskriterien in Abschnitt 4.2.2 erfüllt.				
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-11 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Für das vorliegende Anwendungsgebiet wurde keine RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel identifiziert. Die Suche erfolgte am 15.12.2023.

4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-9) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-12: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
Nicht zutreffend				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-12 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Es konnte auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) keine relevante Studie für das zu bewertende Arzneimittel identifiziert werden. Die Suche erfolgte am 15.12.2023.

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 0) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-13: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
Nicht zutreffend						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
Nicht zutreffend						
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p>						

4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-14: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
Nicht zutreffend						

Tabelle 4-15: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Gruppe 1>	<Gruppe 2>	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
Nicht zutreffend			

Tabelle 4-16: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre)	Geschlecht w/m (%)	ggf. weitere Spalten mit Populationscharakteristika z. B. Dauer der Erkrankung, Schweregrad, Therapieabbrecher, Studienabbrecher, weitere Basisdaten projektabhängig
Nicht zutreffend				

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Nicht zutreffend.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-17: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
Nicht zutreffend							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-18: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Mortalität>	<Gesundheitsbezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend					

4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufs-

beobachtungen pro Messzeitpunkt)

- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (z.B. Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]). Die Auswertung von Responderanalysen mittels klinischer Relevanzschwellen bei komplexen Skalen soll nach dem folgenden Vorgehen erfolgen:

1. Falls in einer Studie Responderanalysen unter Verwendung einer MID präspezifiziert sind und das Responsekriterium mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten Erhebungsinstruments entspricht, sind diese Responderanalysen für die Bewertung darzustellen.
2. Falls präspezifiziert Responsekriterien im Sinne einer MID unterhalb von 15 % der Skalenspannweite liegen, bestehen in diesen Fällen und solchen, in denen gar keine Responsekriterien präspezifiziert wurden, aber stattdessen Analysen kontinuierlicher Daten zur Verfügung stehen, verschiedene Möglichkeiten. Entweder können post hoc spezifizierte Analysen mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite dargestellt werden. Alternativ können Analysen der kontinuierlichen Daten dargestellt werden, für die Relevanzbewertung ist dabei auf ein allgemeines statistisches Maß in Form von standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMDs, in Form von Hedges' g) zurückzugreifen. Dabei ist eine Irrelevanzschwelle als Intervall von -0,2 bis 0,2 zu verwenden: Liegt das zum Effektschätzer korrespondierende Konfidenzintervall vollständig außerhalb dieses Irrelevanzbereichs, wird davon ausgegangen, dass die Effektstärke nicht in einem sicher irrelevanten Bereich liegt. Dies

soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als klein angesehen werden kann.

3. Liegen sowohl geeignete Responderanalysen (Responsekriterium präspezifiziert mindestens 15 % der Skalenspannweite oder post hoc genau 15 % der Skalenspannweite) als auch Analysen stetiger Daten vor, sind die Responderanalysen darzustellen.

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,

2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),

3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,

4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,

5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:

- UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).

7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen

zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-19: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
	Nicht zutreffend

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Nicht zutreffend						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-21: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)
Nicht zutreffend	

Nicht zutreffend.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.¹⁸

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmoleküle zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

¹⁶ unbesetzt

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.

Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-22 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmodifikator-a>	<Effektmodifikator-b>	<Effektmodifikator-c>	<Effektmodifikator-d>
Gesamtmortalität						
Nicht zutreffend						
<Endpunkt 2>						
Nicht zutreffend						
●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.						

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-23 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

Tabelle 4-23: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmodifikator-a>	<Effektmodifikator-b>	<Effektmodifikator-c>	<Effektmodifikator-d>
Gesamtmortalität						
Nicht zutreffend						
<Endpunkt 2>						
Nicht zutreffend						
k.A.: keine Angabe.						

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen

„niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Nicht zutreffend.

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).** Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

*Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-24: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend					

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielfhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-25: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs-therapie 1>	<Vergleichs-therapie 2>	<Vergleichs-therapie 3>
Nicht zutreffend					

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-26: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Nicht zutreffend						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-28: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
Nicht zutreffend	

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).** Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.**

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-29: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
Nicht zutreffend						

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus nicht randomisierten vergleichenden Studien beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-30: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend					

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-31: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-32: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
Nicht zutreffend				

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.**

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie***

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle Studien, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*
- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche Studien, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer, Angabe zu geplanten und durchgeführten Datenschnitten und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-33: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
ASTX727-02	ja	ja ^a	abgeschlossen	<p><u>Aktiv-kontrollierte Phase:</u> 8 Wochen (2 Zyklen à 28 Tage)</p> <p><u>Einarmige Phase:</u> 28-Tages-Zyklen mit Decitabin / Cedazuridin bis Progression, inakzeptabler Toxizität, Behandlungsabbruch oder Ausscheiden aus der Studie</p> <p><u>Studiendauer:</u> 15. Februar 2018 – 28. März 2023</p> <p><u>Datenschnitte:</u> 10. September 2021 25. Mai 2023 (final)</p>	<p><u>Intervention:</u> Decitabin / Cedazuridin oral gemäß Fachinformation</p> <p><u>Kontrolle:</u> Intravenöses Decitabin gemäß Fachinformation</p>
ASTX727-07	ja	ja ^a	laufend	<p><u>Studiendauer:</u> 09. Februar 2021 – voraussichtlich 31. Dezember 2025</p>	<p><u>Einarmig:</u> Decitabin / Cedazuridin oral + Venetoclax</p>
ASTX660-02	ja	ja ^a	laufend	<p><u>Studiendauer:</u> Phase 1: 12. Juni 2020 – 14. Januar 2022</p>	<p><u>Phase 1:</u> Einarmig: ASTX660 + Decitabin / Cedazuridin oral</p> <p><u>Phase 2:</u> Intervention 1: ASTX660 Intervention 2: ASTX660 + Decitabin / Cedazuridin oral</p>

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
					Phase 3: Einarmig: ASTX660 + Decitabin / Cedazuridin oral
ASTX727-17	ja	ja ^a	laufend	Studiendauer: 15. Dezember 2021 – voraussichtlich 15. Dezember 2024	Intervention: Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion Decitabin / Cedazuridin oral an fünf konsekutiven Tagen in einem 28-Tage-Zyklus Kontrolle: Patienten mit normaler Nierenfunktion Decitabin / Cedazuridin oral an fünf konsekutiven Tagen in einem 28-Tage-Zyklus
ASTX727-18	nein	ja ^a	laufend	Studiendauer: 23. Dezember 2022 – voraussichtlich Dezember 2024	Intervention: <u>Intervention 1:</u> Patienten mit moderat eingeschränkter Leberfunktion Decitabin / Cedazuridin oral an fünf konsekutiven Tagen in einem 28-Tage-Zyklus <u>Intervention 2:</u> Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion Decitabin / Cedazuridin oral an fünf konsekutiven Tagen in einem 28-Tage-Zyklus Kontrolle: Patienten mit normaler Leberfunktion Decitabin / Cedazuridin oral an fünf konsekutiven Tagen in einem 28-Tage-Zyklus
ASTX727-06	ja	ja ^a	laufend	Extensionsstudie^b Patienten werden in die Studie aufgenommen,	Extensionsstudie:

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
				nachdem sie bereits an einer Studie des Sponsors mit Decitabin / Cedazuridin teilgenommen haben. <u>Integrierte Interaktionsstudie</u> Interaktion zwischen Decitabin / Cedazuridin und Nahrung <u>Studiendauer:</u> 30. September 2019 – voraussichtlich 31. Dezember 2024	Einarmig: Decitabin / Cedazuridin oral <u>Integrierte Interaktionsstudie</u> <u>Therapiearm A:</u> hochkalorische / fettreiche Nahrung + Decitabin / Cedazuridin oral <u>Therapiearm B:</u> niedrigkalorische / fettarme Nahrung + Decitabin / Cedazuridin oral
<p>a: Sponsor der Studie ist das Unternehmen Astex Pharmaceuticals, Inc., das seit 2013 Teil der Otsuka Group ist. b: Zum Zeitpunkt der Beantragung der Marktzulassung waren noch keine AML-Patienten in die Studie eingeschlossen worden.</p>					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-33 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Information in Tabelle 4-33 sind auf dem Stand vom 15.12.2023.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-33 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-34: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
ASTX727-07	Die Fixkombination Decitabin / Cedazuridin ist gemäß Fachinformation eine Monotherapie, die Anwendung in Kombination mit Venetoclax entspricht daher nicht der Zulassung [1].
ASTX660-02	Die Fixkombination Decitabin / Cedazuridin ist gemäß Fachinformation eine Monotherapie, die Anwendung in Kombination mit ASTX660 entspricht daher nicht der Zulassung [1].
ASTX727-17	Die Anwendungsdauer der Fixkombination Decitabin / Cedazuridin ist mit einem Behandlungszyklus zu kurz. Laut Fachinformation muss die Anwendung über mindestens vier Behandlungszyklen erfolgen [1].

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
ASTX727-18	Die Anwendungsdauer der Fixkombination Decitabin / Cedazuridin ist mit einem Behandlungszyklus zu kurz. Laut Fachinformation muss die Anwendung über mindestens vier Behandlungszyklen erfolgen [1].
ASTX727-06	Zum Zeitpunkt der Beantragung der Marktzulassung waren noch keine AML-Patienten in die Studie eingeschlossen. Es liegen des Weiteren keine Ergebnisse der Studie vor.

4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

Folgende Datenbanken wurden im Rahmen der bibliographischen Literaturrecherche durchsucht: MEDLINE, EMBASE und das Cochrane Central Register of Clinical Trials. Die Suche wurde am 15.12.2023 entsprechend der in Abschnitt 4.2.2 beschriebenen Suchkriterien durchgeführt.

Es wurden insgesamt 157 Treffer identifiziert. Nach dem Ausschluss von Duplikaten blieben 129 eindeutige Treffer übrig. Zwei unabhängige Reviewer wählten die relevanten Studien anhand der in Abschnitt 4.2.2 beschriebenen Ein- und Ausschlusskriterien aus. Dabei wurden Treffer in Studienregistern nicht berücksichtigt, da diese über die Studienregistersuche abgedeckt sind (Abschnitt 4.3.1.1.3). Es konnte keine relevante Studie identifiziert werden (Abbildung 4-2).

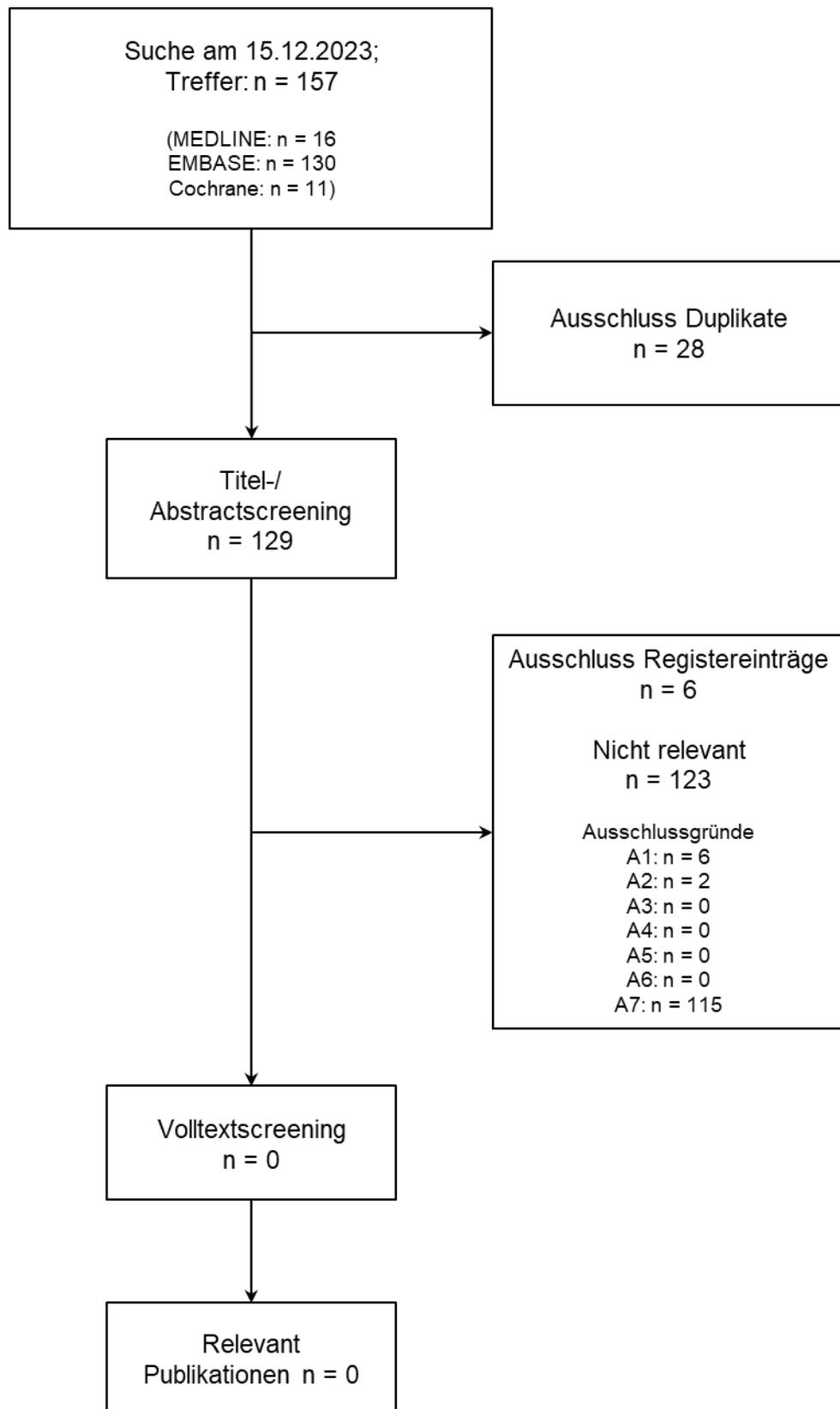


Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-33) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in 0.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-35: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters / der Studien- ergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literatur- recherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
ASTX727-02	NCT: NCT03306264 [15] EudraCT: 2018-003395-12 [16] WHO ICTRP: NCT03306264 [17]	ja	nein	abgeschlossen
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-35 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Der Stand der Informationen ist der 15.12.2023.

4.3.2.3.1.4 Studien aus der Suche auf der G-BA-Internetseite

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des

pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-33) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-36: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
Nicht zutreffend				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-36 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Der Stand der Informationen ist der 15.12.2023.

4.3.2.3.1.5 Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.2.3.1.1, 4.3.2.3.1.2, 4.3.2.3.1.3 und 4.3.2.3.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.2.3 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-37: Studienpool – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel						
ASTX727-02	ja	ja	nein	ja [59]	ja [15-17]	nein
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.2.3.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p>						

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

4.3.2.3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-38: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/ einfach verblindet/ offen, parallel/ cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten) ^a	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
ASTX727-02	Multizentrische, randomisierte, offene Cross-Over-Studie der Phase III	Patienten ≥ 18 Jahre mit neu diagnostizierter <i>de novo</i> oder sekundärer AML, für die eine Standard-Induktionschemotherapie nicht geeignet ist	<p>Orale Fixkombination Decitabin / Cedazuridin gemäß Fachinformation (n = 87)</p> <p>Intravenöses Decitabin gemäß Fachinformation (n = 87)</p> <p>Behandlungssequenz A: Zyklus 1: Decitabin / Cedazuridin oral; Zyklus 2: Decitabin i.v.</p> <p>Behandlungssequenz B: Zyklus 1: Decitabin i.v.; Zyklus 2: Decitabin / Cedazuridin oral</p>	<p><u>Screening:</u> Innerhalb von 14 Tagen vor Behandlungsbeginn</p> <p><u>Aktiv-kontrollierte Phase:</u> 8 Wochen (2 Zyklen à 28 Tage)</p> <p><u>Einarmige Phase (ab Zyklus 3):</u> 28-Tages-Zyklen mit Decitabin / Cedazuridin bis Progression, inakzeptabler Toxizität, Behandlungsabbruch oder Ausscheiden aus der Studie</p> <p><u>30-Tage-Follow-Up:</u> 30 Tage (± 5) nach der letzten Dosis Studienmedikation oder innerhalb von 3 Tagen vor Beginn einer neuen onkologischen Therapie</p>	<p>27 Zentren (Kanada, Österreich, Tschechien, Frankreich, Deutschland, Ungarn, Italien, Spanien, Vereinigtes Königreich)</p> <p>15. Februar 2018 – 28. März 2023</p>	<p><u>Primärer Endpunkt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Decitabin-Exposition^b <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Maximale %<i>LINE-1</i>-Demethylierung^b Gesamtüberleben Ansprechen Zeit bis zum Ansprechen Dauer des Ansprechens Ereignisfreies Überleben Progressionsfreies Überleben Transfusionsunabhängigkeit <p><u>Verträglichkeitsendpunkte^c:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> UE (jeglichen Schweregrades)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/ einfach verblindet/ offen, parallel/ cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten) ^a	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
				<u>Studiendauer:</u> 15. Februar 2018 – 28. März 2023 <u>Datenschnitte:</u> 10. September 2021 25. Mai 2023 (final)	<ul style="list-style-type: none"> • UE differenziert nach Schweregrad • Schwerwiegende UE • Studienabbrüche aufgrund von UE 	
<p>a: Da es sich bei ASTX727-02 um eine Cross-Over-Studie handelt, ist die Zahl in beiden Studienarmen identisch und entspricht gleichzeitig der Zahl aller randomisierten Patienten (N = 87).</p> <p>b: Ergänzende Darstellung: Da die Studie ASTX727-02 den Nachweis der Bioäquivalenz der oralen Fixkombination Decitabin / Cedazuridin mit intravenösem Decitabin als primäres Studienziel hatte, werden der primäre pharmakokinetische Endpunkt sowie der wichtigste pharmakodynamische Endpunkt ebenfalls in diesem Dossier dargestellt.</p> <p>c: UE von besonderem Interesse (UESI) wurden in der Studie ASTX727-02 nicht erhoben.</p> <p>AML: Akute Myeloische Leukämie; <i>LINE-1</i>: Long Interspersed Nuclear Element 1; UE: Unerwünschtes Ereignis</p>						

Tabelle 4-39: Charakterisierung der Interventionen – Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Decitabin / Cedazuridin	Decitabin (i.v.)
ASTX727-02	Aktiv-kontrollierte Phase (Zyklus 1 und Zyklus 2)	
	35 mg Decitabin und 100 mg Cedazuridin als Fixkombination in einer Filmtablette Eine oral eingenommene Filmtablette an 5 konsekutiven Tagen in jedem 28-Tage-Zyklus	20 mg Decitabin / m ² Körperoberfläche 1-stündige intravenöse Infusion an 5 konsekutiven Tagen in jedem 28-Tage-Zyklus
	Einarmige Phase (ab Zyklus 3)	
	35 mg Decitabin und 100 mg Cedazuridin als Fixkombination in einer Filmtablette Eine oral eingenommene Filmtablette an 5 konsekutiven Tagen in jedem 28-Tage-Zyklus	
Die Studienteilnehmer wurden zu Studienbeginn in eine von zwei Behandlungssequenzen (A und B) randomisiert. In Sequenz A erhielten die Patienten in Zyklus 1 die Fixkombination Decitabin / Cedazuridin, in Sequenz B erhielten die Patienten in Zyklus 1 i.v. Decitabin. Nach Zyklus 1 wechselten die Patienten jeweils in den anderen Behandlungsarm. i.v.: intravenös		

Tabelle 4-40: Charakterisierung der Studienpopulationen – Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Merkmal	Gesamt (N = 87)
Demografische Charakteristika^a	
Alter (Jahre), MW (SD)	76,7 (6,71)
Alterskategorien, n (%)	
18–64 Jahre	3 (3,4)
65–84 Jahre	75 (86,2)
≥ 85 Jahre	9 (10,3)
Geschlecht, n (%)	
Männlich	53 (60,9)
Weiblich	34 (39,1)
Gewicht (kg), MW (SD)	75,80 (14,156)
Körperoberfläche (m ²), MW (SD)	1,84 (0,199)
Krankheitsbezogene Charakteristika	
AML-Typ, n (%)	
De novo AML	55 (63,2)
Sekundäre AML	32 (36,8)
MDS	18 (20,7)
Andere vorherige hämatologische Erkrankung	7 (8,0)

Merkmal	Gesamt (N = 87)
Therapieassoziierte AML	7 (8,0)
Zeit seit der Diagnose (Tage), MW (SD)	22,2 (18,55)
Zytogenetische Risikoklassifikation, n (%)	
Ungünstig	33 (37,9)
Intermediär	45 (51,7)
Günstig	0
Nicht auswertbar	5 (5,7)
Keine Angaben	4 (4,6)
FAB-Klassifikation, n (%)	
M0	6 (6,9)
M1	21 (24,1)
M2	17 (19,5)
M3	0
M4	10 (11,5)
M5	5 (5,7)
M6	1 (1,1)
M7	1 (1,1)
Unbekannt	26 (29,9)
Hämoglobin-Konzentration (g / l), MW (SD)	89,16 (14,989)
Kategoriell nach Konzentration, n (%)	
< 80	23 (26,4)
80–< 100	49 (56,3)
100–< 110	3 (3,4)
≥ 110	12 (13,8)
Neutrophilenzahl ($10^9 / l$), MW (SD)	1,277 (1,9921)
Kategoriell nach Anzahl, n (%)	
< 0,5	46 (52,9)
0,5–< 1	15 (17,2)
1–1,5	3 (3,4)
> 1,5	22 (25,3)
Keine Angaben	1 (1,1)
Thrombozytenzahl ($10^9 / l$), MW (SD)	79,4 (69,04)
Kategoriell nach Anzahl, n (%)	
< 25	16 (18,4)
25–< 50	16 (18,4)
50–< 75	22 (25,3)

Merkmal	Gesamt (N = 87)
75 < 100	8 (9,2)
≥ 100	25 (28,7)
Leukozytenzahl (10 ⁹ / l), MW (SD)	4,5 (4,15)
Kategoriell nach Anzahl, n (%)	
< 3,54	48 (55,2)
3,54–9,06	27 (31,0)
> 9,06	12 (13,8)
Erythrozyten-Transfusionsabhängigkeit, n (%)	
Ja ^b	37 (42,5)
Nein	50 (57,5)
Thrombozyten-Transfusionsabhängigkeit, n (%)	
Ja ^b	14 (16,1)
Nein	73 (83,9)
Anteil der Blasten im Knochenmark (%), MW (SD)	41,8 (22,32)
> 30 % Blasten im Knochenmark, n (%)	45 (51,7)
Anteil der Blasten im peripheren Blut (%), MW (SD)	15,3 (20,84)
Vorherige Antineoplastische-Therapie, n (%)	
Ja	8 (9,2)
Nein	79 (90,8)
Vorherige HMA-Therapie (1 Zyklus), n (%)	
Azacitidin	2 (2,3)
Decitabin	0
ECOG-PS, n (%)	
0	36 (41,4)
1	51 (58,6)
Nichteignung für eine Standard-Induktionstherapie	
Alterskategorie, n (%)	
< 75 Jahre (mit Komorbiditäten)	31 (35,6)
≥ 75 Jahre (mit Vorerkrankungen) ^c	56 (64,4)
Komorbiditäten der Patienten < 75 Jahre, n (%)	
Ejektionsfraktion ≤ 50 %	2 (6,5)
DL _{CO} ≤ 65 %	2 (6,5)
FEV ₁ ≤ 65 %	2 (6,5)
Chronisch stabile Angina pectoris oder medikamentös kontrollierte kongestive Herzinsuffizienz	4 (12,9)

Merkmal	Gesamt (N = 87)
Andere Komorbiditäten, die mit einer Standard-Induktionstherapie nicht vereinbar sind ^d	17 (54,8)
Andere Kontraindikationen für eine Anthrazyklin-Therapie, unspezifiziert	1 (3,2)
Patienten < 75 Jahre, die eine Standard-Induktionstherapie ablehnten, n (%)	2 (6,5)
Tschechische Patienten > 65 Jahre ^e , n (%)	1 (3,2)
<p>a: Informationen zur ethnischen Herkunft wurden in der Studie ASTX727-02 nicht erhoben, da die Verarbeitung von persönlichen Daten, die Rückschlüsse auf die ethnische Herkunft zulassen, in einigen der teilnehmenden Länder nicht gestattet ist.</p> <p>b: Erhalt von mindestens zwei Transfusionen innerhalb von 56 Tagen vor der ersten Gabe der Studienmedikation.</p> <p>c: Die relevanten Vorerkrankungen der Patienten ≥ 75 Jahre sind in Tabelle 4-41 nach SOC und PT aufgelistet.</p> <p>d: Eine Auflistung nach SOC und PT der weiteren Komorbiditäten, die mit einer Standard-Induktionstherapie nicht vereinbar sind, findet sich in Tabelle 4-42.</p> <p>e: In Tschechien gilt eine Standard-Induktionstherapie für Patienten > 65 Jahre als nicht geeignet. Bis auf einen wiesen alle anderen tschechischen Patienten jedoch auch Vorerkrankungen und / oder Komorbiditäten auf.</p> <p>AML: Akute Myeloische Leukämie; DL_{CO}: <i>Diffusion Capacity of the Lungs for Carbon Monoxide</i> (Diffusionskapazität der Lunge für Kohlenmonoxid); ECOG-PS: <i>Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status</i>; FAB: <i>French-American-British</i>; FEV₁: Einsekundenkapazität; MDS: Myelodysplastisches Syndrom; MW: Mittelwert; SD: <i>standard deviation</i> (Standardabweichung); SOC: <i>System Organ Class</i> nach MedDRA; PT: <i>Preferred Term</i> nach MedDRA</p>	

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Studiendesign und Studiendauer

Bei der Studie ASTX727-02 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, offene Cross-Over-Studie der Phase III, zur Untersuchung der Bioäquivalenz, der Verträglichkeit und der Wirksamkeit der oralen Fixkombination Decitabin / Cedazuridin (ASTX727) im Vergleich zu intravenös (i.v.) verabreichtem Decitabin bei Patienten mit einer neu diagnostizierten *de*

novo oder sekundären AML, für die eine Standard-Induktionstherapie nicht geeignet ist. Die Studie wurde an insgesamt 27 Zentren in Kanada und in Europa durchgeführt, darunter auch an sieben Zentren in Deutschland.

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 (Abbildung 4-3). Für die aktiv-kontrollierte Phase wurden die Patienten 1:1 auf die zwei Behandlungsarme (Intervention: Fixkombination Decitabin / Cedazuridin; Kontrolle: i.v. Decitabin) randomisiert. Nach Beendigung des ersten Zyklus wechselten die Patienten für den zweiten Zyklus in den jeweiligen anderen Behandlungsarm. Die Patienten waren des Weiteren einer von zwei Behandlungssequenzen zugeordnet, die vorgab, in welcher Reihenfolge die Patienten die Fixkombination Decitabin / Cedazuridin und i.v. Decitabin erhielten. In Sequenz A erhielten die Patienten in Zyklus 1 die Fixkombination Decitabin / Cedazuridin und in Zyklus 2 i.v. Decitabin. Die Patienten in Sequenz B erhielten in Zyklus 1 i.v. Decitabin und in Zyklus 2 die Fixkombination Decitabin / Cedazuridin. In der einarmigen Phase wurden die Patienten so lange mit der Fixkombination Decitabin / Cedazuridin weiterbehandelt bis eines der folgenden Ereignisse eintrat: Auftreten einer Krankheitsprogression oder einer inakzeptablen Toxizität, Zurückziehen der Einwilligungserklärung oder Ausscheiden aus der Studie. Die Studie endete am 28. März 2023 und der finale Datenschnitt erfolgte am 25. Mai 2023. Es liegt zudem ein weiterer Datenschnitt vom 10. September 2021 vor. Da sich die Ergebnisse zwischen den beiden Datenschnitten nicht grundlegend unterscheiden, wird allerdings auf die Darstellung dieses präfinalen Datenschnitts verzichtet. Die Ergebnisse sind dem entsprechenden CSR in Modul 5 zu entnehmen.

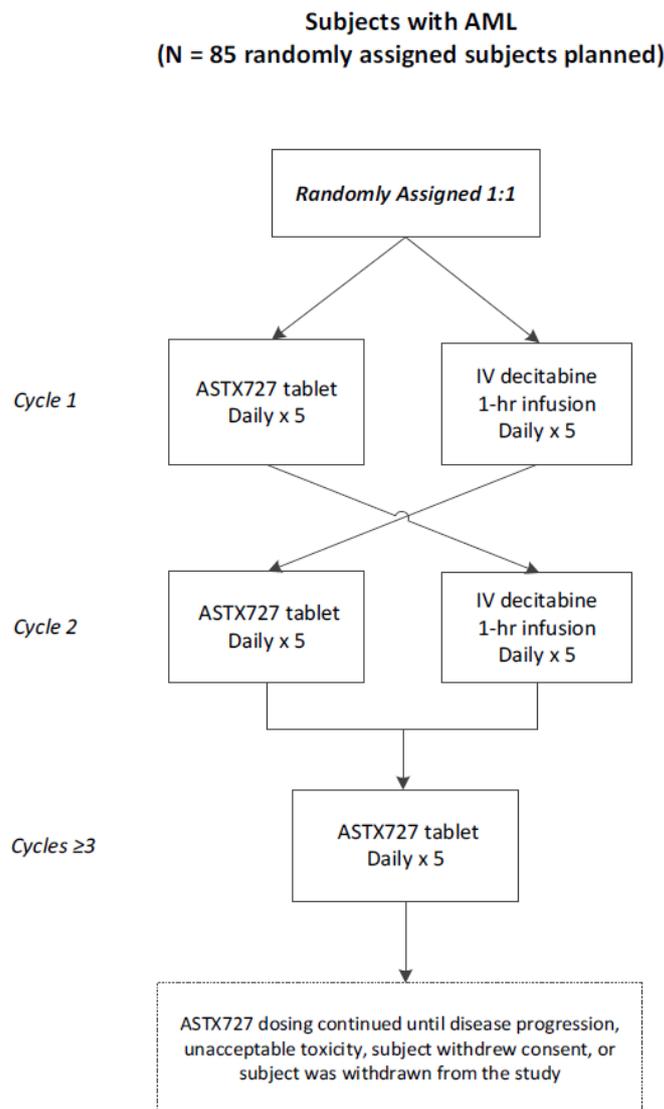


Abbildung 4-3: Studiendesign der Studie ASTX727-02

Behandlung

Die Behandlung der Patienten fand in 28-tägigen Zyklen statt. Sowohl die orale Fixkombination Decitabin / Cedazuridin als auch Decitabin i.v. wurden in jedem Zyklus an fünf aufeinanderfolgenden Tagen verabreicht. Die Fixkombination Decitabin / Cedazuridin enthält 35 mg Decitabin und 100 mg Cedazuridin in Form einer Filmtablette und wurde an jedem der fünf Tage einmal täglich zur gleichen Zeit eingenommen. Wurde eine Dosis erbrochen, erfolgte die nächste Einnahme am darauffolgenden Tag. In den Zyklen 1 und 2 war eine Dosisreduktion nicht erlaubt. Ab Zyklus 3 konnte die Dosis reduziert werden, indem die Anzahl der Tage pro Zyklus von fünf auf vier verringert wurde. War eine weitere Dosisreduktion notwendig, konnte die Anzahl der Tage auf drei reduziert werden. Die Dosierung von Decitabin i.v. wurde der Fachinformation entsprechend auf Basis der Körperoberfläche (KOF) berechnet, bei einer

Zieldosis von 20 mg Decitabin / m² KOF. Die Verabreichung erfolgte an jedem der fünf Tage als einstündige intravenöse Infusion. Es waren keine Dosisanpassungen in Zyklus 1 oder 2 gestattet. Im Cross-Over-Design der Studie war vorgesehen, dass jeder Patient sowohl einen Zyklus Decitabin i.v. und mindestens einen Zyklus die Fixkombination Decitabin / Cedazuridin erhalten sollte. Insgesamt 82,7 % der Patienten erhielten dementsprechend beide Studienmedikationen. Ein geringer Anteil erhielt dagegen entweder nur die Fixkombination Decitabin / Cedazuridin (9,2 %) oder nur Decitabin i.v. (8,1 %).

Patientencharakteristika

In die Studie ASTX727-02 wurden insgesamt 87 erwachsene Patienten mit einer neu diagnostizierten *de novo* oder sekundären AML eingeschlossen, für die eine Standard-Induktionschemotherapie nicht geeignet war (Tabelle 4-40). Das durchschnittliche Alter der Patienten betrug 76,7 Jahre und 64,4 % aller Patienten waren 75 Jahre oder älter. Es nahmen 53 Männer und 34 Frauen an der Studie teil. Das Körpergewicht und die Körperoberfläche der Patienten betragen im Durchschnitt 75,8 kg und 1,84 m². Von den teilnehmenden Patienten erhielten 82,7 % sowohl die Behandlung mit intravenösem Decitabin als auch die orale Fixkombination Decitabin / Cedazuridin. Insgesamt 15 Patienten absolvierten lediglich einen Behandlungszyklus und erhielten dementsprechend nur eine der beiden Behandlungsoptionen, da sie entweder verstarben, eine Krankheitsprogression auftrat oder sie aufgrund eines unerwünschten Ereignisses die Behandlung abbrachen.

Krankheitsbezogene Charakteristika

Bei 63,2 % der Patienten lag eine *de novo* AML vor, während 36,8 % von einer sekundären AML betroffen waren. Die durchschnittliche Zeit seit der Diagnose betrug 22,2 Tage. Über die Hälfte aller Patienten (51,7 %) wies ein intermediäres zytogenetisches Risiko auf, bei 37,9 % wurde hingegen ein ungünstiges zytogenetisches Risiko festgestellt und bei den verbliebenen Patienten waren die Daten zum zytogenetischen Risiko nicht auswertbar (5,7 %) bzw. es lagen keine Angaben vor (4,6 %). Typisch für eine AML sind die durch die gestörte Blutbildung auftretenden Zytopenien [5]. Die durchschnittliche Hämoglobin-Konzentration lag in der Studie bei 89,16 g/l, wobei über 80 % der Patienten eine Hämoglobin-Konzentration von weniger als 110 g/l und somit eine Anämie aufwiesen. Die Neutrophilenzahl betrug im Durchschnitt $1,277 \times 10^9 / l$ und bei insgesamt 73,6 % der Patienten entsprachen die Werte einer Neutropenie. Bei 52,9 % der Patienten lag der Wert unter $0,5 \times 10^9 / l$, was einer schweren Neutropenie entspricht. Die durchschnittliche Thrombozytenzahl in der Studienpopulation betrug $79,4 \times 10^9 / l$. Insgesamt 71,3 % der Patienten wiesen eine Thrombozytopenie mit einer Thrombozytenzahl von weniger als $100 \times 10^9 / l$ auf. Die Leukozytenzahl betrug im Durchschnitt $4,5 \times 10^9 / l$. Die häufig auftretenden Anämien und Thrombozytopenien führen dazu, dass die betroffenen Patienten regelmäßig Transfusionen erhalten müssen, um die resultierenden Symptome zu behandeln [60]. So lag in der Studie bei 42,5 % der Patienten eine Erythrozyten-Transfusionsabhängigkeit und bei 16,1 % eine Thrombozyten-Transfusionsabhängigkeit vor. Die Diagnose der AML bezieht auch immer den Anteil der Blasten im Knochenmark und im peripheren Blut mit ein. So gilt, je nachdem welche Mutationen vorliegen, die AML-Diagnose bei einem Blastenanteil von $\geq 10 \%$ bzw. $\geq 20 \%$ im Knochenmark oder im peripheren Blut als gesichert (siehe auch Modul 3 Abschnitt 3.2.1). In

der Studie ASTX727-02 betrug der durchschnittliche Anteil der Blasten im Knochenmark 41,8 % und im peripheren Blut 15,3 %. Zudem wiesen 51,7 % aller Patienten einen Blastenanteil im Knochenmark von > 30 % auf. In die Studie wurden ausschließlich Patienten mit einem ECOG-PS von maximal 1 eingeschlossen. Insgesamt 58,6 % aller Patienten hatten einen ECOG-PS von 1.

Nichteignung für eine Standard-Induktionschemotherapie

Um die Eignung einer Standard-Induktionschemotherapie festzustellen, erfolgt eine patientenindividuelle Nutzen-Risiko-Abwägung [3]. Aus den Kriterien, die im Rahmen von klinischen Studien herangezogen werden, um die Eignung einer Standard-Induktionschemotherapie für die Patienten festzustellen, lassen sich auch Empfehlungen für die klinische Praxis ableiten [3]. In nationalen und internationalen Leitlinien finden sich diese Empfehlungen in Form von Kriterien wieder, die allerdings nicht einheitlich sind [3, 5, 61].

Alter

In der Studie ASTX727-02 wurde die Standard-Induktionschemotherapie für Patienten mit einem Alter ≥ 75 Jahre als nicht geeignet eingestuft. Diese Einstufung beruht auf den Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO), für die ein biologisches Alter über 75 Jahre als unvereinbar mit einer Standard-Induktionschemotherapie gilt [5]. Dies ist unter anderem auf das erhöhte Risiko für eine therapieassoziierte Sterblichkeit bei diesen Patienten zurückzuführen [5]. So wurde z. B. gezeigt, dass die 2-Monats-Letalitätsrate bei Patienten ≥ 75 Jahre unter Standard-Induktionschemotherapie 33 % beträgt und diese mit dem Alter weiter zunimmt [62].

Vorerkrankungen der Patienten ≥ 75 Jahre

Für einzelne Patienten ≥ 75 Jahre kann die Standard-Induktionschemotherapie eine Option darstellen, wenn keine relevanten Komorbiditäten oder altersbedingte Vorerkrankungen vorliegen [3, 63]. In der ASTX727-02 lagen jedoch bei allen Patienten ≥ 75 Jahre Vorerkrankungen vor, die in Kombination mit dem hohen biologischen Alter der Patienten unvereinbar mit dem Einsatz einer Standard-Induktionschemotherapie sind (Tabelle 4-41).

Tabelle 4-41: Vorerkrankungen der Patienten nach Alterskohorte (< 75 Jahre, ≥ 75 Jahre) – Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel

SOC PT	Patienten < 75 Jahre (n = 31)	Patienten ≥ 75 Jahre (n = 56)
Patienten mit Vorerkrankungen		
Gesamtrate aller Patienten mit Vorerkrankungen, n (%)	31 (100)	56 (100)
Vorerkrankungen nach SOC und PT^a	n (%)^b	n (%)^b
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		
Gesamt, darunter	28 (90,3)	37 (66,1)
Anämie	23 (74,2)	30 (53,6)
Thrombozytopenie	20 (64,5)	25 (44,6)

SOC PT	Patienten < 75 Jahre (n = 31)	Patienten ≥ 75 Jahre (n = 56)
Neutropenie	17 (54,8)	20 (35,7)
Leukopenie	5 (16,1)	10 (17,9)
Herzerkrankungen		
Gesamt, darunter	10 (32,3)	19 (33,9)
Vorhofflimmern	4 (12,9)	5 (8,9)
Endokrine Erkrankungen		
Endokrine Erkrankungen	4 (12,9)	7 (12,5)
Augenerkrankungen		
Augenerkrankungen	3 (9,7)	7 (12,5)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	13 (41,9)	13 (23,2)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	9 (29,0)	10 (17,9)
Leber- und Gallenerkrankungen		
Leber- und Gallenerkrankungen	6 (19,4)	6 (10,7)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	10 (32,3)	10 (17,9)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	6 (19,4)	4 (7,1)
Untersuchungen		
Untersuchungen	5 (16,1)	7 (12,5)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		
Gesamt, darunter	17 (54,8)	32 (57,1)
Diabetes mellitus Typ 2	4 (12,9)	11 (19,6)
Hyperlipidämie	3 (9,7)	8 (14,3)
Dyslipidämie	4 (12,9)	5 (8,9)
Hyperurikämie	4 (12,9)	5 (8,9)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen-erkrankungen	7 (22,6)	17 (30,4)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)		
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	14 (45,2)	13 (23,2)
Erkrankungen des Nervensystems		
Erkrankungen des Nervensystems	6 (19,4)	13 (23,2)

SOC PT	Patienten < 75 Jahre (n = 31)	Patienten ≥ 75 Jahre (n = 56)
Psychiatrische Erkrankungen		
Gesamt, darunter	12 (38,7)	5 (8,9)
Schlaflosigkeit	6 (19,4)	3 (5,4)
Angst	4 (12,9)	2 (3,6)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	8 (25,8)	11 (19,6)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse		
Gesamt, darunter	5 (16,1)	11 (19,6)
Gutartige Prostatahyperplasie	3 (9,7)	10 (17,9)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		
Gesamt, darunter	12 (38,7)	14 (25,0)
Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung	4 (12,9)	7 (12,5)
Soziale Umstände		
Soziale Umstände	4 (12,9)	4 (7,1)
Chirurgische und medizinische Eingriffe		
Gesamt, darunter	14 (45,2)	17 (30,4)
Appendektomie	4 (12,9)	4 (7,1)
Gefäßerkrankungen		
Gesamt, darunter	26 (83,9)	41 (73,2)
Hypertonie	25 (80,6)	38 (67,9)
a: Es werden jeweils solche SOC und PT berichtet, die bei mindestens 10 % der Patienten in mindestens einer der Alterskohorten vorliegen. Die ausführlichen Tabellen finden sich in Anhang 4G.		
b: Bei einem Patienten konnten mehrere Vorerkrankungen bestehen.		
SOC: <i>System Organ Class</i> nach MedDRA; PT: <i>Preferred Term</i> nach MedDRA		

Komorbiditäten der Patienten < 75 Jahre

Das Vorliegen von relevanten Komorbiditäten ist, unabhängig vom Alter, ebenfalls ein Ausschlusskriterium für eine Standard-Induktionschemotherapie [5]. In die Studie ASTX727-02 wurden Patienten < 75 Jahre eingeschlossen, die relevante Komorbiditäten aufwiesen und für die eine Standard-Induktionschemotherapie dementsprechend nicht infrage kam. Als relevante Komorbiditäten waren in der Studie definiert:

- Ejektionsfraktion ≤ 50 %
- DL_{CO} ≤ 65 %
- FEV₁ ≤ 65 %

- Chronisch stabile Angina pectoris oder medikamentös kontrollierte kongestive Herzinsuffizienz

Neben diesen präspezifizierten Komorbiditäten konnten die Prüfarzte bei Studieneinschluss weitere Komorbiditäten angeben, die bei dem jeweiligen Patienten zu der Entscheidung gegen eine Standard-Induktionschemotherapie führten (Tabelle 4-42).

Tabelle 4-42: Komorbiditäten der Patienten < 75 Jahre zu Studieneinschluss, die vom Prüfarzt als nicht mit einer Standard-Induktionschemotherapie vereinbar eingestuft wurden – Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel

SOC PT	Patienten < 75 Jahre (n = 31) n (%)
Patienten mit Komorbiditäten	
Gesamtrate aller Patienten < 75 Jahre mit Komorbiditäten	31 (100)
Komorbiditäten nach SOC und PT^a	
Gefäßerkrankungen	
Hypertonie	2 (6,5)
Periphere Gefäßerkrankung	1 (3,2)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	
Brustkrebs Rezidiv	2 (6,5)
Blasenkrebs	1 (3,2)
Herzerkrankungen	
Vorhofdilatation	1 (3,2)
Vorhofflimmern	1 (3,2)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung	2 (6,5)
Erkrankungen des Nervensystems	
Apoplektischer Insult	1 (3,2)
Periphere Neuropathie	1 (3,2)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Adipositas	1 (3,2)
Diabetes mellitus	1 (3,2)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Hepatitis C	1 (3,2)
Psychiatrische Erkrankungen	
Depression	1 (3,2)
Chirurgische und medizinische Eingriffe	
Einsetzen eines Herzschrittmachers	1 (3,2)

SOC	Patienten < 75 Jahre (n = 31)
PT	n (%)
<p>a: Es werden aus jeder SOC jeweils nur die PTs berichtet, anhand derer die Nicht-Eignung einer Standard-Induktionstherapie bestimmt wurde, wenn beim Patienten nicht eine der folgenden Komorbiditäten vorlag:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ejektionsfraktion ≤ 50 % • $DL_{CO} \leq 6$ % • $FEV_1 \leq 65$ % • Chronisch stabile Angina pectoris oder medikamentös kontrollierte kongestive Herzinsuffizienz <p>DL_{CO}: <i>Diffusion Capacity of the Lungs for Carbon Monoxide</i> (Diffusionskapazität der Lunge für Kohlenmonoxid); FEV_1: Einsekundenkapazität; SOC: <i>System Organ Class</i> nach MedDRA; PT: <i>Preferred Term</i> nach MedDRA</p>	

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie ASTX727-02 wurde an 27 Zentren in Kanada und Europa durchgeführt, darunter auch an sieben Zentren in Deutschland. Basierend auf der verfügbaren nationalen und internationalen Literatur zur Klassifikation, Diagnose und Therapie der AML gibt es keine Unterschiede in der Behandlung von neu diagnostizierten AML-Patienten, für die eine Standard-Induktionstherapie nicht geeignet ist. Es kann daher von einer vollständigen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden.

4.3.2.3.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-43: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
ASTX727-02	- ^a	- ^a	nein	nein	ja	ja	- ^b
a: Studie war für die ersten beiden Behandlungszyklen randomisiert und aktiv-kontrolliert, ab Zyklus 3 lief sie als einarmige Studie weiter.							
b: Bei einarmigen Studien erfolgt keine Einschätzung des Verzerrungspotentials auf Studienebene							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie ASTX727-02 ist nur für eine kurze Phase randomisiert und kontrolliert (zwei Behandlungszyklen à 28 Tage). Ab Zyklus 3 läuft die Studie einarmig weiter. Da es sich bei der Fixkombination Decitabin / Cedazuridin um eine orale Darreichungsform handelt und der Komparator Decitabin intravenös verabreicht wurde, sind zudem weder die Patienten noch die behandelnden Personen verblindet. Die ergebnisunabhängige Berichterstattung ist zu jedem Zeitpunkt gegeben und sonstige Aspekte, die zu Verzerrung führen könnten, liegen nicht vor. Das Verzerrungspotenzial von einarmigen Studien ist grundsätzlich als hoch einzustufen, dennoch können, je nach Art des Endpunkts und des Ausmaßes des Effekts, Aussagen mit hoher Aussagekraft abgeleitet werden. Die Aussagesicherheit der vorhandenen Evidenz ist in Abschnitt 4.4.1 aufgeführt.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus weiteren Untersuchungen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-44: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Endpunktkategorie	Endpunkt	ASTX727-02
Mortalität	Gesamtüberleben	ja
Morbidität	Ansprechen	ja
	Ereignisfreies Überleben (EFS)	ja
	Progressionsfreies Überleben (PFS)	ja
	Transfusionsunabhängigkeit (Thrombozyten / Erythrozyten)	ja
	Decitabin-Exposition (ergänzend dargestellt) ^a	ja

	Maximale % <i>LINE-1</i> -Demethylierung (ergänzend dargestellt) ^a	ja
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	^b	nein
Verträglichkeit ^c	UE (jeglichen Schweregrades)	ja
	UE differenziert nach Schweregrad	ja
	Schwerwiegende UE (SUE)	ja
	Studienabbrüche aufgrund von UE	ja

a: Da die Studie ASTX727-02 den Nachweis der Bioäquivalenz der oralen Fixkombination Decitabin / Cedazuridin mit intravenösem Decitabin als primäres Studienziel hatte, werden der primäre pharmakokinetische Endpunkt sowie der wichtigste pharmakodynamische Endpunkt ebenfalls in diesem Dossier dargestellt.

b: Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der Studie ASTX727-02 nicht erhoben.

c: UE von besonderem Interesse (UESI) wurden in der Studie ASTX727-02 nicht erhoben.

EFS: Ereignisfreies Überleben; *LINE-1*: *Long Interspersed Nuclear Element 1*; PFS: Progressionsfreies Überleben; UE: Unerwünschtes Ereignis; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

4.3.2.3.3.1 Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte – weitere Untersuchungen

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (z.B. Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]). Die Auswertung von Responderanalysen mittels klinischer Relevanzschwellen bei komplexen Skalen soll nach dem folgenden Vorgehen erfolgen:

1. Falls in einer Studie Responderanalysen unter Verwendung einer MID präspezifiziert sind und das Responsekriterium mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten Erhebungsinstruments entspricht, sind diese Responderanalysen für die Bewertung darzustellen.

2. Falls präspezifiziert Responsekriterien im Sinne einer MID unterhalb von 15 % der Skalenspannweite liegen, bestehen in diesen Fällen und solchen, in denen gar keine Responsekriterien präspezifiziert wurden, aber stattdessen Analysen kontinuierlicher Daten zur Verfügung stehen, verschiedene Möglichkeiten. Entweder können post hoc spezifizierte Analysen mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite dargestellt werden. Alternativ können Analysen der kontinuierlichen Daten dargestellt werden, für die Relevanzbewertung ist dabei auf ein allgemeines statistisches Maß in Form von standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMDs, in Form von Hedges' g) zurückzugreifen. Dabei ist eine Irrelevanzschwelle als Intervall von -0,2 bis 0,2 zu verwenden: Liegt das zum Effektschätzer korrespondierende Konfidenzintervall vollständig außerhalb dieses Irrelevanzbereichs, wird davon ausgegangen, dass die Effektstärke nicht in einem sicher irrelevanten Bereich liegt. Dies soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als klein angesehen werden kann.

3. Liegen sowohl geeignete Responderanalysen (Responsekriterium präspezifiziert mindestens 15 % der Skalenspannweite oder post hoc genau 15 % der Skalenspannweite) als auch Analysen stetiger Daten vor, sind die Responderanalysen darzustellen.

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,

2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),

3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,

4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,

5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:

- UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).

7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.2.3.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

4.3.2.3.3.1.1 Mortalität: Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-45: Operationalisierung von Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
ASTX727-02	<p>Das Gesamtüberleben wurde in der Studie als die Zeit (als Anzahl der Tage) von der Randomisierung bis zum Tod, unabhängig von der Ursache, definiert. Lag zum Zeitpunkt der Analyse kein dokumentierter Todesfall vor, wurde die Überlebenszeit zum letzten Datum mit Patientenkontakt oder an dem der Patient nachweislich am Leben war, zensiert, je nachdem, welcher Zeitpunkt der spätere war. Für die Auswertung wurde die Anzahl der Tage in Monate umgerechnet.</p> <p><u>Analysepopulation:</u> <i>Efficacy Analysis Set</i></p> <p><u>Statistisches Modell:</u> Kaplan-Meier-Analyse</p> <p><u>Darstellung im Dossier:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl der zensierten Patienten • Anzahl der Patienten mit Ereignis (Tod) • Kaplan-Meier-Schätzer für die Anzahl der Monate (25-%-Perzentil, Median, 75-%-Perzentil; inkl. 95-%-Konfidenzintervall) • Kaplan-Meier-Plot

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für *Gesamtüberleben* – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ASTX727-02	- ^a	nein	ja	ja	ja	niedrig
a: Die Studie war in den ersten beiden Behandlungszyklen zunächst aktiv kontrolliert und wurde ab Zyklus 3 einarmig fortgesetzt. Auf eine Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene wird daher verzichtet.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie ASTX727-02 handelt es sich um eine offene Cross-Over-Studie der Phase III, die ab dem dritten Behandlungszyklus als einarmige Studie weiterläuft. Das Verzerrungspotenzial von nicht-verblindeten, nicht-kontrollierten Studien wird im Allgemeinen als hoch eingeschätzt. Beim Ereignis *Tod* des Endpunkts *Gesamtüberleben* handelt es sich jedoch um einen objektiv feststellbaren Parameter. Zudem liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor und sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial des Endpunkts beeinflussen könnten, sind ebenfalls nicht vorhanden. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts *Gesamtüberleben* wird dementsprechend als niedrig eingestuft und die Aussagesicherheit als hoch.

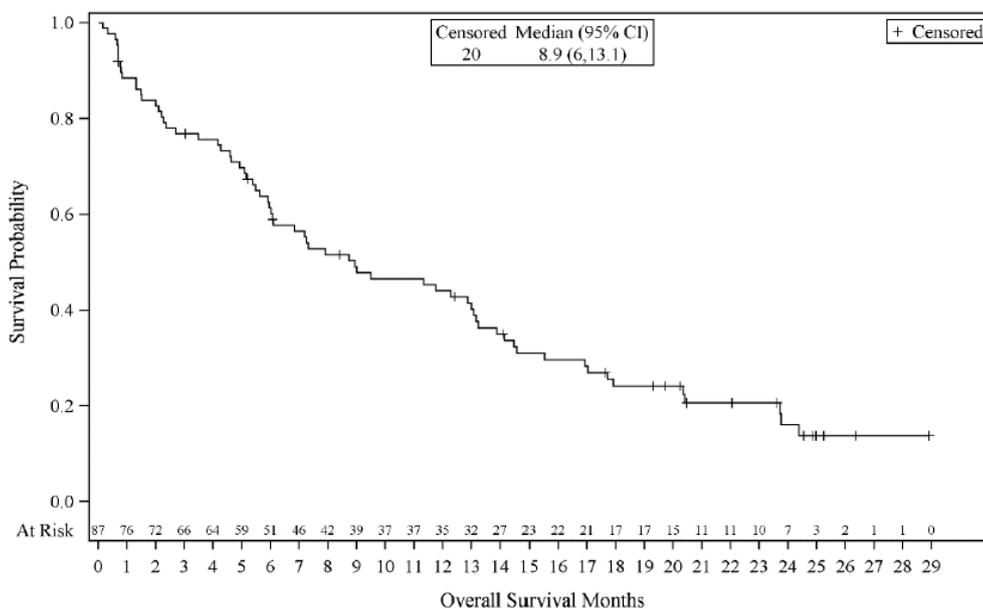
Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-47: Ergebnisse für das *Gesamtüberleben* aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ASTX727-02	Gesamt (<i>Efficacy Analysis Set</i>) N = 87
Gesamtüberleben	
Anzahl Patienten, n (%)	
Zensiert	20 (23,0)
Ereignis (Tod)	67 (77,0)
Kaplan-Meier-Schätzer, Monate (95%-KI)	
25%-Perzentil	4,2 [1,5; 5,4]
Median	8,9 [5,9; 13,1]
75%-Perzentil	17,9 [13,9; 24,4]

ASTX727-02	Gesamt (Efficacy Analysis Set) N = 87
KI: Konfidenzintervall; NB: nicht bestimmbar	

In der Studie ASTX727-02 verstarben insgesamt 77 % der Patienten und 23 % wurden zum jeweiligen letzten Datum mit Patientenkontakt oder an dem der jeweilige Patient nachweislich am Leben war zensiert. Die mediane Überlebensdauer der Patienten betrug 8,9 Monate [95%-KI: 5,9; 13,1].



CI=confidence interval

Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Plot für das Gesamtüberleben – Gesamt (Efficacy Analysis Set)

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 beschrieben, sind die Studienergebnisse der Studie ASTX727-02 vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.2.3.3.1.2 Morbidität: Ansprechen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-48: Operationalisierung von Ansprechen – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
ASTX727-02	Das Ansprechen wurde anhand von Knochenmarkbiopsien und Knochenmarkaspirationen ermittelt, die zu Baseline und dann jeweils an Tag 1 der Zyklen 3, 4, und 7 durchgeführt wurden. Danach erfolgte die Untersuchung im ersten Jahr alle drei Monate und im Anschluss

Studie	Operationalisierung
	<p>daran alle sechs Monate. Die Durchführung der Knochenmarkbiopsien und Knochenmark-aspirationen erfolgte am jeweiligen Zentrum der lokalen Standardpraxis entsprechend. Die Endpunkte, die für die Beurteilung des Ansprechens erforderlich waren, wurden von zwei medizinischen Monitoren überprüft. Diese definierten unabhängig voneinander das Ansprechen, die Dauer des Ansprechens und das Rezidiv. Die beiden Bewertungen wurden verglichen und bei abweichenden Ergebnissen wurde ein weiterer medizinischer Monitor zur Bewertung hinzugezogen.</p> <p><u>Ansprechkategorien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Komplette Remission (CR) • Komplette Remission mit unvollständiger Erholung des Blutbildes (CRi) • Komplette Remission mit unvollständiger Erholung der Thrombozytenzahl (CRp) • Komplette Remission mit teilweise hämatologischer Erholung (CRh) • Partielle Remission (PR) • Stabile Erkrankung (StD) • Zusammengesetzte Ansprechkategorien (CR + CRi, CR + CRi + PR, CR + CRp, CR + CRh) <p>Die Definition der Ansprechkategorien ist ausführlich in Tabelle 4-7 beschrieben.</p> <p><u>Zeit bis zum Ansprechen:</u></p> <p>Für Patienten, welche eine CR, CRi / CRp / CRh oder eine PR erreichten, wurde die Zeit bis zum ersten Ansprechen sowie die Zeit bis zum besten Ansprechen berechnet und dargestellt. Zusätzlich wurde für Patienten, bei denen eine CR vorlag, die Zeit bis zum Erreichen der CR ausgewertet.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis zum ersten Ansprechen: <ul style="list-style-type: none"> ○ Die Zeit bis zum ersten Ansprechen war definiert als die Anzahl der Tage ab dem Datum der ersten Behandlung bis zum ersten Tag jeglichen Ansprechens. • Zeit bis zum besten Ansprechen: <ul style="list-style-type: none"> ○ Die Zeit bis zum besten Ansprechen war definiert als die Anzahl der Tage ab dem Datum der ersten Behandlung bis zum ersten Tag des besten erreichten Ansprechens. ○ Die Reihenfolge für die Ermittlung des besten Ansprechens lautete: CR > CRi / CRp / CRh > PR. • Zeit bis zur CR: <ul style="list-style-type: none"> ○ Die Zeit bis zur CR war definiert als die Anzahl der Tage ab dem Datum der ersten Behandlung bis zum ersten Tag der kompletten Remission. <p>Für die Auswertung wurde die Anzahl der Tage in Monate umgerechnet.</p> <p><u>Dauer der kompletten Remission (CR, CR + CRh):</u></p> <p>Für Patienten, welche eine CR oder eine CRh erreichten, wurde die Dauer der CR / CRh berechnet und dargestellt. Die Dauer des Ansprechens war definiert als die Anzahl der Tage vom erstmaligen Erreichen der CR / CRh bis zum ersten Auftreten von einer der folgenden Ereignisse:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rezidiv (definiert als frühester Zeitpunkt, zu dem die Untersuchung des Knochenmarks oder des peripheren Blutes auf ein Rezidiv bzw. eine Progression hinweisen [bestätigtes Wiederauftreten von peripheren Blasten oder Wiederanstieg von

Studie	Operationalisierung
	<p>Knochenmarkblasten auf $\geq 5\%$] oder als eine durch den Prüfarzt festgestellte Progression),</p> <ul style="list-style-type: none"> • Start einer alternativen Leukämie-Behandlung (exkl. HSZT) oder • Tod. <p>Trat keines dieser drei Ereignisse ein, fand eine Zensurierung zum letzten verfügbaren Zeitpunkt statt. Für die Auswertung wurde die Anzahl der Tage in Monate umgerechnet.</p> <p><u>Analysepopulation:</u> <i>Efficacy Analysis Set</i></p> <p><u>Statistisches Modell:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Ansprechraten: Deskriptive Statistik • Zeit bis zum ersten und besten Ansprechen: Deskriptive Statistik • Zeit bis zur kompletten Remission: Deskriptive Statistik • Dauer der kompletten Remission (CR, CR + CRh): Kaplan-Meier-Analyse <p><u>Darstellung im Dossier:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Ansprechraten: Häufigkeiten und prozentualen Anteile inkl. 95%-Konfidenzintervall • Zeit bis zum ersten und besten Ansprechen: Mittelwert, Standardabweichung, Median, Minimum und Maximum • Zeit bis zur CR: Mittelwert, Standardabweichung, Median, Minimum und Maximum • Dauer der kompletten Remission (CR, CR + CRh): <ul style="list-style-type: none"> ○ Anzahl der zensierten Patienten ○ Anzahl der Patienten mit Ereignis (Tod, Rezidiv, Start einer neuen Leukämie-Behandlung) ○ Kaplan-Meier-Schätzer für die Anzahl der Monate (25%-Perzentil, Median, 75%-Perzentil; inkl. 95%-Konfidenzintervall) ○ Kaplan-Meier-Plot
	<p>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; HSZT: Hämatopoetische Stammzelltransplantation; PR: Partielle Remission; StD: Stabile Erkrankung</p>

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials für *Ansprechen* – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ASTX727-02	- ^a	nein	ja	ja	ja	niedrig
a: Die Studie war in den ersten beiden Behandlungszyklen zunächst aktiv kontrolliert und wurde ab Zyklus 3 einarmig fortgesetzt. Auf eine Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene wird daher verzichtet.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie ASTX727-02 handelt es sich um eine offene Cross-Over-Studie der Phase III, die ab dem dritten Behandlungszyklus als einarmige Studie weiterläuft. Das Verzerrungspotenzial von nicht-verblindeten, nicht-kontrollierten Studien wird im Allgemeinen als hoch eingeschätzt. Der Endpunkt *Ansprechen* wird jedoch anhand objektiv feststellbarer Parameter erhoben und bewertet. Zudem liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor und sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial des Endpunkts beeinflussen könnten, sind ebenfalls nicht vorhanden. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts *Ansprechen* wird dementsprechend als niedrig eingestuft und die Aussagesicherheit als hoch.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Ansprechraten

Tabelle 4-50: Ergebnisse für *Ansprechraten* aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ASTX727-02	Gesamt (<i>Efficacy Analysis Set</i>) ^a N = 87
Bestes Ansprechen	n (%) [95-%-KI]
CR	19 (21,8) [13,7; 32,0]
CRi	5 (5,7) [1,9; 12,9]
CRp ^b	2 (2,3) [0,3; 8,1]
PR	4 (4,6) [1,3; 11,4]
StD	33 (37,9) [27,7; 49,0]
Nicht auswertbar ^c	26 (29,9) [20,5; 40,6]

ASTX727-02	Gesamt (<i>Efficacy Analysis Set</i>) ^a N = 87
Zusammengesetzte Ansprechraten	
CR + CRi	24 (27,6) [18,5; 38,2]
CR + CRi + PR	28 (32,2) [22,6; 43,1]
CR + CRp	21 (24,1) [15,6; 34,5]
CR + CRh	21 (24,1) [15,6; 34,5]
CRh	2 (2,3) [0,3; 8,1]
<p>a: Da die Auswertung der Daten anhand des <i>ITT Analysis Set</i> keinen Unterschied ergab, wird an dieser Stelle auf eine Darstellung der Ergebnisse des <i>ITT Analysis Set</i> verzichtet. Es werden die Ergebnisse des <i>Efficacy Analysis Set</i> berichtet.</p> <p>b: Die Ansprechkategorie 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>c: Patienten, für die keine gültigen Wirksamkeitsdaten nach der Behandlung vorlagen (d. h. es existierten keine Knochenmark- oder Peripherblutproben bzw. nur Proben von unzureichender Qualität für die Wirksamkeitsanalyse) wurden als „nicht auswertbar“ klassifiziert.</p> <p>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; KI: Konfidenzintervall; PR: Partielle Remission; StD: Stabile Erkrankung</p>	

In der Studie ASTX727-02 wurde bei 21,8 % [95%-KI: 13,7; 32,0] der Patienten eine komplette Remission (CR) erreicht. 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. Insgesamt 37,9 % [95%-KI: 27,7; 49,0] der Patienten zeigten eine stabile Erkrankung (StD). Von den 26 Patienten (29,9 %; [95%-KI: 20,5; 40,6]), deren Daten zum Ansprechen nicht auswertbar waren, waren 21 Patienten zum Datenschnitt am 10. September 2021 bereits verstorben. Fünf Patienten waren noch am Leben, hatten aber die Behandlung zuvor abgebrochen. Unter den Patienten mit StD waren zum Datenschnitt 16 Patienten verstorben und 17 Patienten waren noch am Leben. Von diesen Patienten hatten fünf die Behandlung vor dem Datenschnitt abgebrochen.

Zeit bis zum ersten und besten Ansprechen

Tabelle 4-51: Ergebnisse für *Zeit bis zum ersten und besten Ansprechen* aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ASTX727-02	Gesamt (<i>Efficacy Analysis Set</i>) N = 87
Zeit bis zum ersten Ansprechen	
Anzahl Patienten mit Ansprechen, n (%)	28 (32,2)
Monate, MW (SD)	3,32 (1,516)
Median	2,91

ASTX727-02	Gesamt (<i>Efficacy Analysis Set</i>) N = 87
Minimum, Maximum	1,9; 6,5
Zeit bis zum besten Ansprechen	
Anzahl Patienten mit Ansprechen, n (%)	28 (32,2)
Monate, MW (SD)	3,77 (1,567)
Median	3,45
Minimum, Maximum	1,9; 7,5
MW: Mittelwert; SD: <i>standard deviation</i> (Standardabweichung)	

Für Patienten, die entweder eine CR, eine CRi oder eine PR (n = 28; 32,2 %) erreichten, wurde die *Zeit bis zum Ansprechen* sowie die *Zeit bis zum besten Ansprechen* erhoben. Die mittlere *Zeit bis zum ersten Ansprechen* betrug 3,32 Monate, der Median lag bei 2,91 Monaten und die Spanne reichte von 1,9–6,5 Monate. Die mittlere *Zeit bis zum besten Ansprechen* war mit 3,77 Monaten etwas länger. Der Median lag hier bei 3,45 Monaten und die Spanne reichte von 1,9–7,5 Monate.

Zeit bis zur kompletten Remission

Tabelle 4-52: Ergebnisse für *Zeit bis zur kompletten Remission* aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ASTX727-02	Gesamt (<i>Efficacy Analysis Set</i>) N = 87
Zeit bis zur kompletten Remission	
Anzahl Patienten mit kompletter Remission, n (%)	19 (21,8)
Monate, MW (SD)	3,57 (1,603)
Median	3,02
Minimum, Maximum	1,9; 7,5
Mittelwert; SD: <i>standard deviation</i> (Standardabweichung)	

Insgesamt erreichten 19 Patienten (21,8 %) eine CR. Die mittlere Zeit bis zur CR betrug 3,57 Monate und der Median lag bei 3,02 Monaten. Die Spanne reichte von 1,9–7,5 Monate.

Dauer der kompletten Remission (CR, CR + CRh)

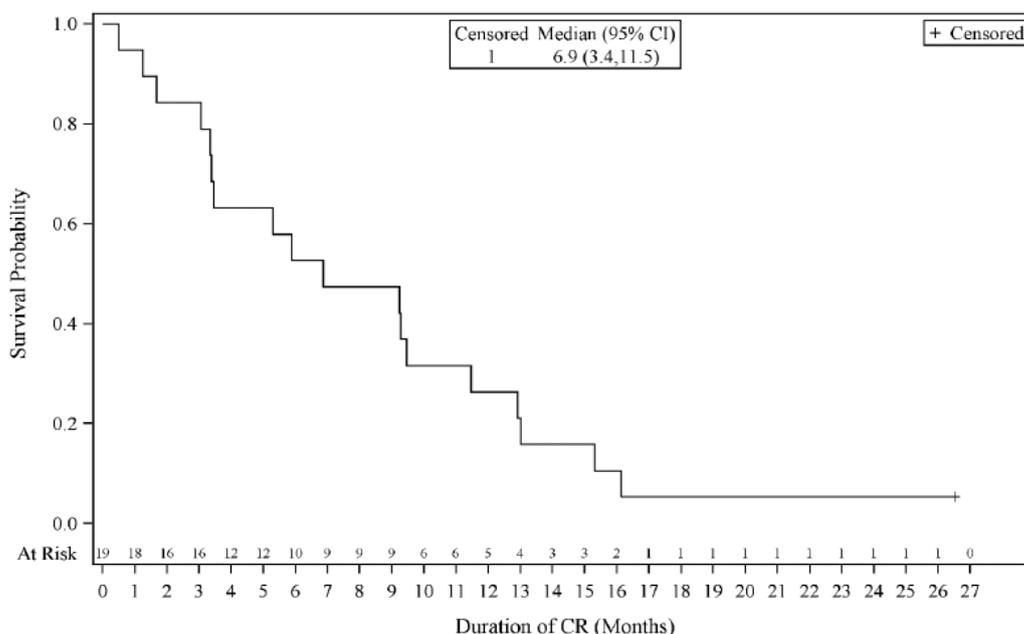
Tabelle 4-53: Ergebnisse für *Dauer der kompletten Remission (CR, CR + CRh)* aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ASTX727-02	Gesamt (<i>Efficacy Analysis Set</i>) N = 87	
Dauer der kompletten Remission	CR	CR + CRh
Anzahl Patienten, n (%)	19 (21,8)	21 (24,1)
Zensiert	1 (5,3)	1 (4,8)

ASTX727-02	Gesamt (<i>Efficacy Analysis Set</i>)	
	N = 87	
Ereignis	18 (94,7)	20 (95,2)
Tod	3 (15,8)	4 (19,0)
Rezidiv	15 (78,9)	15 (71,4)
Start einer neuen Leukämie-Behandlung	0	1 (4,8)
Kaplan-Meier-Schätzer, Monate [95%-KI]		
25%-Perzentil	3,4 [0,5; 5,9]	3,4 [1,4; 6,2]
Median	6,9 [3,4; 11,5]	9,0 [3,4; 11,5]
75%-Perzentil	12,9 [6,9; 16,1]	12,9 [9,2; 18,9]
CR: Komplette Remission; CRh: Komplette Remission mit teilweise hämatologischer Erholung; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht bestimmbar		

Für Patienten, die eine CR oder eine CRh erreichten, wurde des Weiteren die Dauer der Remission erhoben. Die Auswertung erfolgte zum einen nur für die Patienten mit einer CR (n = 19; 21,8 %), zum anderen für Patienten mit entweder einer CR oder einer CRh (n = 21; 24,1 %). Von den Patienten, die eine CR erreichten, kam es bei 18 Patienten (94,7 %) zu einem Ereignis. Drei von diesen Patienten (15,8 %) verstarben und 15 Patienten (78,9 %) erlitten ein Rezidiv. Ein Patient (5,3 %) wurde zensiert. Die mediane Dauer der CR betrug 6,9 Monate [95%-KI: 3,4; 11,5]. In der kombinierten Auswertung der Patienten mit CR oder CRh traten bei 20 Patienten (95,2 %) Ereignisse ein. Von diesen Patienten erlitten 15 (71,4 %) ein Rezidiv, vier (19,0 %) verstarben und einer (4,8 %) begann eine neue Leukämie-Behandlung. Ein Patient (4,8 %) wurde zensiert. Die CR bzw. CRh dauerte im Median 9,0 Monate [95%-KI: 3,4; 11,5].

In Abbildung 4-5 ist die Dauer der CR in einem Kaplan-Meier-Plot dargestellt.



CI=confidence interval; CR=complete response; NE=not estimable

Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Plot für *Dauer der kompletten Remission* (Patienten mit CR) – Gesamt (*Efficacy Analysis Set*)

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 beschrieben, sind die Studienergebnisse der Studie ASTX727-02 vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.2.3.3.1.3 Morbidität: Ereignisfreies Überleben – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-54: Operationalisierung von *Ereignisfreies Überleben* – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
ASTX727-02	Das ereignisfreie Überleben (<i>event-free survival</i> , EFS) setzt sich aus den Komponenten Gesamtüberleben und der Zeit bis zum Therapieversagen zusammen. Die Zeit bis zum Therapieversagen beschreibt den Zeitraum (in Tagen) von der Randomisierung bis zum Auftreten des Therapieversagens oder Tod durch jegliche Ursache, je nachdem welches Ereignis zuerst eintritt. Als Therapieversagen wird die Progression der Erkrankung oder das Auftreten eines Rezidivs, ein Abbruch der Studienbehandlung aufgrund von Krankheitsprogression oder aufgrund von behandlungsbezogenen unerwünschten Ereignissen sowie die Initiierung einer alternativen Leukämie-Behandlung (ausgenommen HSZT) definiert. Sollte keines dieser Ereignisse im Verlauf der Studie eintreten, so wird das EFS am letzten Tag, an dem der Patient nachweislich am Leben war, zensiert. Patienten, von denen ausschließlich Daten zu Baseline vorlagen, wurden am Tag der Randomisierung zensiert. Die in der Studie ASTX727-02 verwendeten Definitionen für ein

Studie	Operationalisierung
	<p>Rezidiv und eine Krankheitsprogression sind in Tabelle 4-8 aufgeführt. Für die Auswertung wurde die Anzahl der Tage in Monate umgerechnet.</p> <p><u>Analysepopulation:</u> <i>Efficacy Analysis Set</i></p> <p><u>Statistisches Modell:</u> Kaplan-Meier-Analyse</p> <p><u>Darstellung im Dossier:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl der zensierten Patienten • Anzahl der Patienten mit Ereignis (Therapieversagen oder Tod) • Kaplan-Meier-Schätzer für die Anzahl der Monate (25-%-Perzentil, Median, 75-%-Perzentil; inkl. 95-%-Konfidenzintervall) • Kaplan-Meier-Plot
EFS: <i>event-free survival</i> (ereignisfreies Überleben); HSZT: Hämatopoetische Stammzelltransplantation	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-55: Bewertung des Verzerrungspotenzials für *Ereignisfreies Überleben* – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ASTX727-02	- ^a	nein	ja	ja	ja	niedrig
a: Die Studie war in den ersten beiden Behandlungszyklen zunächst aktiv kontrolliert und wurde ab Zyklus 3 einarmig fortgesetzt. Auf eine Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene wird daher verzichtet.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

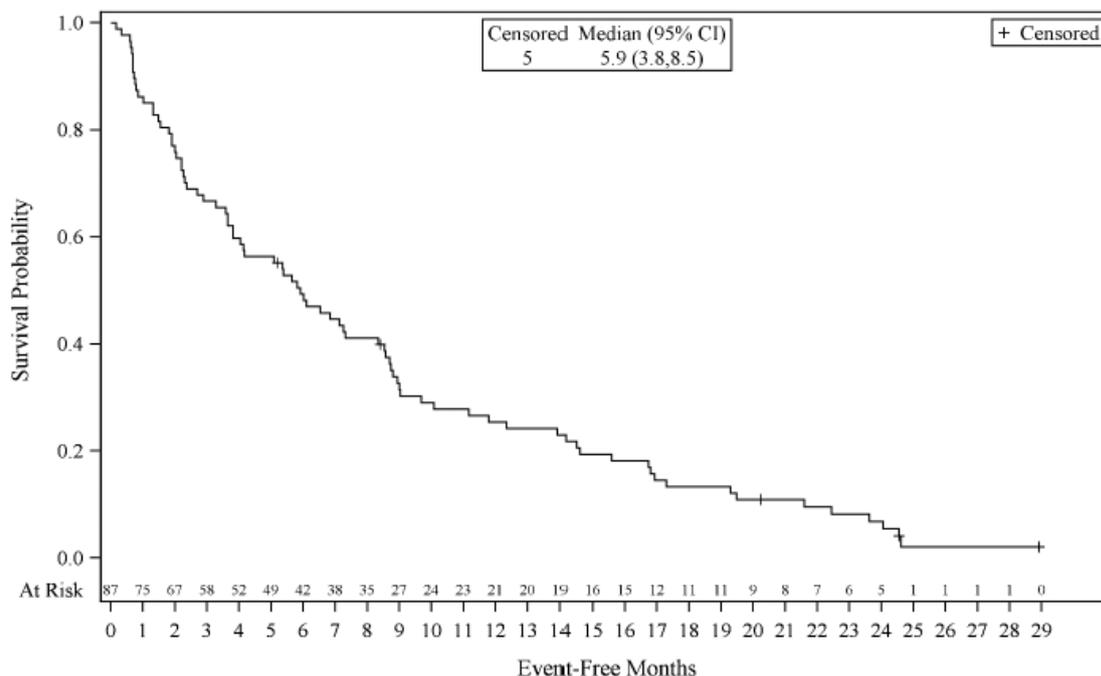
Bei der Studie ASTX727-02 handelt es sich um eine offene Cross-Over-Studie der Phase III, die ab dem dritten Behandlungszyklus als einarmige Studie weiterläuft. Das Verzerrungspotenzial von nicht-verblindeten, nicht-kontrollierten Studien wird im Allgemeinen als hoch eingeschätzt. Der Endpunkt *Ereignisfreies Überleben* wird jedoch anhand von objektiv erhobenen Parametern bewertet. Zudem liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor und sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial des Endpunkts beeinflussen könnten, sind ebenfalls nicht vorhanden. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts *Ereignisfreies Überleben* wird dementsprechend als niedrig eingestuft und die Aussage-sicherheit als hoch.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-56: Ergebnisse für Ereignisfreies Überleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ASTX727-02	Gesamt (<i>Efficacy Analysis Set</i>) N = 87
Ereignisfreies Überleben	
Anzahl Patienten, n (%)	
Zensiert	5 (5,7)
Ereignis (Therapieversagen oder Tod)	82 (94,3)
Kaplan-Meier-Schätzer, Monate (95%-KI)	
25%-Perzentil	2,0 [1,3; 3,3]
Median	5,9 [3,8; 8,5]
75%-Perzentil	12,4 [8,8; 16,8]
KI: Konfidenzintervall; NB: nicht bestimmbar	

Bei insgesamt 94,3 % aller Patienten trat ein Ereignis ein, die übrigen 5,7 % der Patienten wurden am letzten Tag, an dem der jeweilige Patient nachweislich am Leben war, zensiert. Das mediane EFS betrug 5,9 Monate [95%-KI: 3,8; 8,5].



CI=confidence interval

Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Plot für *Ereignisfreies Überleben* – Gesamt (*Efficacy Analysis Set*)

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 beschrieben, sind die Studienergebnisse der Studie ASTX727-02 vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.2.3.3.1.4 Morbidität: Progressionsfreies Überleben – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-57: Operationalisierung von *Progressionsfreies Überleben* – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
ASTX727-02	<p>Das progressionsfreie Überleben (<i>progression-free survival</i>, PFS) ist ein zusammengesetzter Endpunkt aus den Komponenten Gesamtüberleben und Zeit bis zur Progression inklusive des Auftretens eines Rezidivs. Das PFS ist definiert als die Anzahl der Tage von Randomisierung bis zum Zeitpunkt der Progression der Erkrankung (inklusive Rezidiv) oder des Todes jeglicher Ursache. Sollte keines dieser Ereignisse eintreten, so wird das PFS am letzten Tag, an dem der Patient nachweislich am Leben war, zensiert. Für die Auswertung wurde die Anzahl der Tage in Monate umgerechnet.</p> <p><u>Analysepopulation:</u> <i>Efficacy Analysis Set</i></p> <p><u>Statistisches Modell:</u> Kaplan-Meier-Analyse</p>

Studie	Operationalisierung
	<u>Darstellung im Dossier:</u> <ul style="list-style-type: none"> Anzahl der zensierten Patienten Anzahl der Patienten mit Ereignis (Progression, Rezidiv oder Tod) Kaplan-Meier-Schätzer für die Anzahl der Monate (25%-Perzentil, Median, 75%-Perzentil; inkl. 95%-Konfidenzintervall) Kaplan-Meier-Plot
PFS: <i>progression-free survival</i> (progressionsfreies Überleben)	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-58: Bewertung des Verzerrungspotenzials für *Progressionsfreies Überleben* – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ASTX727-02	- ^a	nein	ja	ja	ja	niedrig
a: Die Studie war in den ersten beiden Behandlungszyklen zunächst aktiv kontrolliert und wurde ab Zyklus 3 einarmig fortgesetzt. Auf eine Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene wird daher verzichtet.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

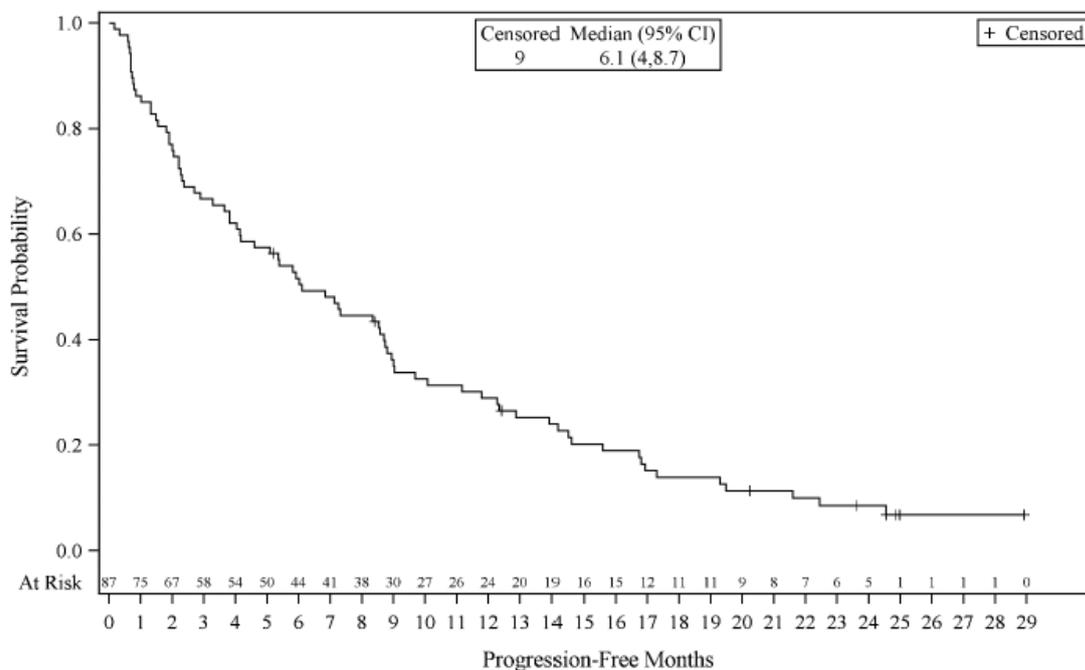
Bei der Studie ASTX727-02 handelt es sich um eine offene Cross-Over-Studie der Phase III, die ab dem dritten Behandlungszyklus als einarmige Studie weiterläuft. Das Verzerrungspotenzial von nicht-verblindeten, nicht-kontrollierten Studien wird im Allgemeinen als hoch eingeschätzt. Der Endpunkt *Progressionsfreies Überleben* wird jedoch anhand von objektiv erhobenen Parametern bewertet. Zudem liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor und sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial des Endpunkts beeinflussen könnten, sind ebenfalls nicht vorhanden. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts *Progressionsfreies Überleben* wird dementsprechend als niedrig eingestuft und die Aussagesicherheit als hoch.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-59: Ergebnisse für *Progressionsfreies Überleben* aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ASTX727-02	Gesamt (<i>Efficacy Analysis Set</i>) N = 87
Progressionsfreies Überleben	
Anzahl Patienten, n (%)	
Zensiert	9 (10,3)
Ereignis (Progression, Rezidiv oder Tod)	78 (89,7)
Kaplan-Meier-Schätzer, Monate (95%-KI)	
25%-Perzentil	2,0 [1,3; 3,3]
Median	6,1 [4,0; 8,7]
75%-Perzentil	13,9 [9,0; 16,9]
KI: Konfidenzintervall; NB: nicht bestimmbar	

Es wurden 10,3 % der Patienten zum letzten Zeitpunkt, an dem der jeweilige Patient nachweislich am Leben war, zensiert. Bei 89,7 % der Patienten trat ein Ereignis (Rezidiv, Progression oder Tod) ein. Das mediane progressionsfreie Überleben betrug 6,1 Monate [95%-KI: 4,0; 8,7].

Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Plot für *Progressionsfreies Überleben* – Gesamt (*Efficacy Analysis Set*)

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 beschrieben, sind die Studienergebnisse der Studie ASTX727-02 vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.2.3.3.1.5 Morbidität: Transfusionsunabhängigkeit (Thrombozyten / Erythrozyten) – weitere Untersuchungen

Tabelle 4-60: Operationalisierung von *Transfusionsunabhängigkeit* – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
ASTX727-02	<p>Die Transfusionsunabhängigkeit war definiert als eine Freiheit von Thrombozyten- oder Erythrozytentransfusionen von 56, 84 oder 112 Tagen nach der ersten Gabe der Studienmedikation bei gleichzeitiger Aufrechterhaltung einer Thrombozytenzahl von $\geq 20 \times 10^9 / l$ bzw. einer Hämoglobinkonzentration von $\geq 8 \text{ g / dl}$. Zu Baseline wurde die Transfusionsbedürftigkeit (Thrombozyten oder Erythrozyten) der Patienten festgestellt. Als transfusionsbedürftig galten dabei alle Patienten, die innerhalb von 56 Tagen vor der ersten Gabe der Studienmedikation zwei oder mehr Transfusionseinheiten erhalten hatten. Die Entscheidung zur Verabreichung einer Thrombozyten- oder Erythrozytentransfusion erfolgte auf Basis von objektiven und quantitativen Kriterien, die sich an den lokalen Leitlinien orientieren, und wurde auf Basis von objektiven Labor- und klinischen Parametern patientenindividuell durch den jeweiligen Arzt getroffen.</p> <p><u>Analysepopulation:</u> <i>Efficacy Analysis Set</i></p> <p><u>Statistisches Modell:</u> Deskriptive Statistik</p> <p><u>Darstellung im Dossier:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Häufigkeiten und prozentuale Anteile der Patienten mit ≥ 56; ≥ 84 und ≥ 112 Tage Transfusionsunabhängigkeit inkl. 95%-Konfidenzintervall • Darstellung getrennt nach der Unabhängigkeit von Thrombozyten- und Erythrozytentransfusionen • Vergleich des Transfusionsstatus (abhängig, unabhängig) zu Baseline und nach der Behandlung (gesamt für alle Transfusionen)

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-61: Bewertung des Verzerrungspotenzials für *Transfusionsunabhängigkeit* – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ASTX727-02	- ^a	nein	ja	ja	ja	niedrig
a: Die Studie war in den ersten beiden Behandlungszyklen zunächst aktiv kontrolliert und wurde ab Zyklus 3 einarmig fortgesetzt. Auf eine Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene wird daher verzichtet.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie ASTX727-02 handelt es sich um eine offene Cross-Over-Studie der Phase III, die ab dem dritten Behandlungszyklus als einarmige Studie weiterläuft. Das Verzerrungspotenzial von nicht-verblindeten, nicht-kontrollierten Studien wird im Allgemeinen als hoch eingeschätzt. Der Endpunkt *Transfusionsunabhängigkeit* wird jedoch anhand von objektiven Parametern erhoben und bewertet. Zudem liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor und sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial des Endpunkts beeinflussen könnten, sind ebenfalls nicht vorhanden. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts *Transfusionsunabhängigkeit* wird dementsprechend als niedrig eingestuft und die Aussage-sicherheit als hoch.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-62: Ergebnisse für *Transfusionsunabhängigkeit* – aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ASTX727-02	Gesamt (<i>Efficacy Analysis Set</i>) N = 87		
	n (%)		
Transfusionsabhängigkeit zu Baseline			
Erythrozytentransfusionen	37 (42,5)		
Thrombozytentransfusionen	14 (16,1)		
Transfusionsunabhängigkeit nach der Behandlung	≥ 56 Tage n (%) [95-%-KI]	≥ 84 Tage n (%) [95-%-KI]	≥ 112 Tage n (%) [95-%-KI]
Erythrozytentransfusionen	14 (37,8) [22,5; 55,2]	10 (27,0) [13,8; 44,1]	9 (24,3) [11,8; 41,2]

ASTX727-02	Gesamt (<i>Efficacy Analysis Set</i>)		
	N = 87		
Thrombozytentransfusionen	5 (35,7) [12,8; 64,9]	5 (35,7) [12,8; 64,9]	4 (28,6) [8,4; 58,1]
KI: Konfidenzintervall			

Zu Baseline waren 42,5 % aller Patienten abhängig von Erythrozytentransfusionen und 16,1 % von Thrombozytentransfusionen. Nach Beginn der Behandlung mit einer Studienmedikation (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 erreichte eine Transfusionsunabhängigkeit von ≥ 112 Tagen.

In Tabelle 4-63 ist eine Gegenüberstellung des Transfusionsstatus zu Baseline im Vergleich zu nach der Behandlung aufgeführt. 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.

Tabelle 4-63: Ergebnisse für *Transfusionsunabhängigkeit – Transfusionsstatus vor und nach der Behandlung* – aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ASTX727-02	Gesamt (<i>Efficacy Analysis Set</i>)	
	N = 87	
Transfusionsabhängigkeit zu Baseline ^a	Transfusionsabhängigkeit nach der Behandlung	
	Transfusionsabhängig n (%)	Transfusionsunabhängig n (%)
Transfusionsabhängig (n = 41)	27 (65,9)	14 (34,1)
Transfusionsunabhängig (n = 46)	30 (65,2)	16 (34,8)
A: Transfusionsabhängigkeit von Erythrozyten- und / oder Thrombozytentransfusionen		

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 beschrieben, sind die Studienergebnisse der Studie ASTX727-02 vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.2.3.3.1.6 Ergänzende Darstellung: Decitabin-Exposition – weitere UntersuchungenTabelle 4-64: Operationalisierung von *Decitabin-Exposition* – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
ASTX727-02	<p>Das primäre Ziel der Studie ASTX727-02 war es, die Äquivalenz der Exposition von Decitabin nach Verabreichung der oralen Fixkombination Decitabin / Cedazuridin im Vergleich zu intravenösem (i.v.) Decitabin nachzuweisen. Zu diesem Zweck wurde die Bioverfügbarkeit der oralen Fixkombination Decitabin / Cedazuridin mit der von i.v. verabreichtem Decitabin verglichen. 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. Die Messungen ergeben einen typischen Kurvenverlauf, der die Anflutung des Wirkstoffs zeigt. Die Fläche unter dieser Kurve wird als <i>area under the curve</i> (AUC) bezeichnet.</p> <p>Die Decitabin-Exposition wurde mittels 5-Tages-AUC₀₋₂₄ gemessen. Die Analyse umfasste hierbei Daten der folgenden Pharmakokinetik-Erhebungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Decitabin / Cedazuridin: Tag 1, 2 und / oder 5 (innerhalb von drei Stunden im geplanten Verabreichungszeitraum, kein Erbrechen innerhalb von sechs Stunden nach Verabreichung und mindestens zwei auswertbare AUC₀₋₂₄-Messungen) • i.v. Decitabin: Tag 1 und / oder 5 (vollständige Verabreichung als einstündige Infusion und mindestens eine auswertbare AUC₀₋₂₄-Messung) <p><u>Analysepopulation:</u> <i>Primary Endpoint PK Analysis Set</i></p> <p><u>Statistisches Modell:</u> Mixed-Effect-Model-Analyse (MMRM) auf die logarithmierte (ln-transformierte) 5-Tages-AUC₀₋₂₄ angewendet</p> <ul style="list-style-type: none"> • Feste Effekte: <ul style="list-style-type: none"> ○ Behandlung (Decitabin / Cedazuridin oder i.v. Decitabin) ○ Periode (Zyklus 1 oder 2) ○ Behandlungssequenz (A oder B) • Zufällige Effekte: <ul style="list-style-type: none"> ○ Patient genestet in der Behandlungssequenz • Modell-Output: <i>Least Square Means</i> (LSM) und LSM-Differenz zwischen den Behandlungen sowie der dazugehörige Standardfehler <p>Für die Bewertung der relativen AUC-Äquivalenz wurden die 90-%-Konfidenzintervalle für das Verhältnis der LSM des Faktors Behandlung der oralen Fixkombination Decitabin / Cedazuridin im Vergleich zu i.v. Decitabin für die Parameter der 5-Tages-AUC₀₋₂₄ unter Verwendung von ln-transformierten Daten berechnet. Die ln-transformierten Ergebnisse wurden durch Exponenzieren in die ursprüngliche Skala zurücktransformiert, um geometrische LSM für jede Behandlung und das Verhältnis der geometrischen LSM der 5-Tages-AUC₀₋₂₄ von oraler gegenüber intravenöser Behandlung zu erhalten. Die LSM wurden als Verhältnis zu den LSM von i.v. Decitabin ausgedrückt, um die orale Fixkombination Decitabin / Cedazuridin mit i.v. Decitabin zu vergleichen.</p> <p>Die beiden Behandlungen (orale Fixkombination Decitabin / Cedazuridin, i.v. Decitabin) wurden als gleichwertig betrachtet, wenn das 2-seitige 90%-Konfidenzintervall des Verhältnisses der LSM der 5-Tages-AUC₀₋₂₄ für die Fixkombination Decitabin / Cedazuridin im Vergleich zu i.v. Decitabin vollständig innerhalb des Bereichs von 0,80 bis 1,25 (80–125 %) lag.</p> <p><u>Darstellung im Dossier:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 5-Tages-AUC₀₋₂₄ als <ul style="list-style-type: none"> ○ Geometrische LSM der oralen Fixkombination Decitabin / Cedazuridin und i.v. Decitabin ○ Verhältnis der geometrischen LSM der oralen Fixkombination Decitabin / Cedazuridin und i.v. Decitabin

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> ○ 90-%-Konfidenzintervall ○ Intraindividueller Variationskoeffizient (%)
AUC: Area Under the Curve; i.v.: intravenös; LSM: Least Square Means; MMRM: Mixed Model Repeated Measures (Mixed-Effect-Model mit Messwiederholung)	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-65: Bewertung des Verzerrungspotenzials für *Decitabin-Exposition* – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ASTX727-02	- ^a	nein	ja	ja	ja	niedrig
a: Die Studie war in den ersten beiden Behandlungszyklen zunächst aktiv kontrolliert und wurde ab Zyklus 3 einarmig fortgesetzt. Auf eine Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene wird daher verzichtet.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie ASTX727-02 handelt es sich um eine offene Cross-Over-Studie der Phase III, die ab dem dritten Behandlungszyklus als einarmige Studie weiterläuft. Das Verzerrungspotenzial von nicht-verblindeten, nicht-kontrollierten Studien wird im Allgemeinen als hoch eingeschätzt. Der Endpunkt *Decitabin-Exposition* wird jedoch anhand von objektiven Parametern erhoben und bewertet. Zudem liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor und sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial des Endpunkts beeinflussen könnten, sind ebenfalls nicht vorhanden. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts *Decitabin-Exposition* wird dementsprechend als niedrig eingestuft und die Aussagesicherheit als hoch.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-66: Ergebnisse für *Decitabin-Exposition* aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ASTX727-02	Decitabin / Cedazuridin		Decitabin i.v.		Verhältnis Geom. LSM		CV (intraind.)
	n	Geom. LSM	n	Geom. LSM	%	90%-KI	CV%
5-Tages-AUC ₀₋₂₄	69	904,13	69	907,39	99,64	[91,23; 108,8]	31,55

AUC: Area Under the Curve; CV: Coefficient of Variance (Variationskoeffizient); Geom. LSM: geometrische Least Square Means; intraind.: intraindividuell; i.v.: intravenös; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten, für die zuverlässige, paarweise auswertbare 5-Tages-AUC₀₋₂₄ für sowohl die Fixkombination Decitabin / Cedazuridin als auch i.v. Decitabin vorlagen (*Primary Paired Population*).

Es lagen von insgesamt 69 Patienten vollständige pharmakokinetische Daten vor, die zur Untersuchung der Bioäquivalenz der oralen Fixkombination Decitabin / Cedazuridin und Decitabin i.v. herangezogen wurden. 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 konnte somit belegt werden.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 beschrieben, sind die Studienergebnisse der Studie ASTX727-02 vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.2.3.3.1.7 Ergänzende Darstellung: Maximale %LINE-1-Demethylierung – weitere Untersuchungen

Tabelle 4-67: Operationalisierung von *Maximale %LINE-1-Demethylierung* – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
ASTX727-02	<p>Die Analyse der Methylierung von sich wiederholenden genomischen Elementen, wie z. B. der <i>long interspersed nucleotide elements (LINE-1)</i>, die normalerweise stark methyliert sind, stellt einen pharmakodynamischen Surrogatmarker für die globale DNA-Methylierung dar. Durch die Erhebung der <i>LINE-1</i>-Demethylierung und dem Vergleich der mittleren maximalen %<i>LINE-1</i>-Demethylierung der oralen Fixkombination Decitabin / Cedazuridin mit i.v. Decitabin kann die vergleichbare Wirksamkeit gezeigt werden. Dementsprechend wird der Endpunkt <i>LINE-1</i>-Demethylierung ergänzend dargestellt.</p> <p>Die pharmakodynamischen Auswertungen basierten in der Studie auf der %<i>LINE-1</i>-Demethylierung im Blut, welche zu folgenden Zeitpunkten gemessen wurde:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vor der Behandlung jeweils an Tag 1 der Behandlungszyklen 1, 2 und 3. • An Tag 8, 15 und 22 der Behandlungszyklen 1 und 2. <p><u>Analysepopulation:</u> <i>Pharmacodynamic LINE-1 Analysis Set</i></p>

Studie	Operationalisierung
	<p><u>Statistisches Modell:</u> Deskriptive Statistik</p> <p>Die Werte der <i>LINE-1</i>-Methylierung kehren häufig bis zum 28. Tag des ersten Behandlungszyklus nicht vollständig zum Ausgangswert zurück. Um störende Effekte aufgrund potenziell unterschiedlicher Ausgangswerte in Zyklus 2 und Zyklus 1 zu vermeiden, werden die Patienten für jeden der beiden Zyklen separat anhand der Ausgangswerte vor jedem Zyklus verglichen. Die Auswertung beschränkt sich daher in jedem der beiden Zyklen auf Vergleiche zwischen den Patienten.</p> <ul style="list-style-type: none"> Mittlere maximale %<i>LINE-1</i>-Demethylierung: Varianzanalyse (<i>analysis of variance</i>, ANOVA) mit Behandlung als Faktor <p><u>Darstellung im Dossier:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Mittlere maximale %<i>LINE-1</i>-Demethylierung in Zyklus 1 und 2 Mittelwert zu Baseline <i>Least Square Means</i> (LSM) und 95%-Konfidenzintervall Unterschied zwischen der mittleren maximalen %<i>LINE-1</i>-Demethylierung zwischen der oralen Fixkombination Decitabin / Cedazuridin und Decitabin i.v.: Schätzer und 95%-Konfidenzintervall
ANOVA: <i>Analysis Of Variance</i> ; LSM: <i>Least Square Means</i> ; <i>LINE-1</i> : <i>long interspersed nucleotide element-1</i>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-68: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Maximale %*LINE-1*-Demethylierung – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ASTX727-02	^a	nein	ja	ja	ja	niedrig
a: Die Studie war in den ersten beiden Behandlungszyklen zunächst aktiv kontrolliert und wurde ab Zyklus 3 einarmig fortgesetzt. Auf eine Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene wird daher verzichtet.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie ASTX727-02 handelt es sich um eine offene Cross-Over-Studie der Phase III, die ab dem dritten Behandlungszyklus als einarmige Studie weiterläuft. Das Verzerrungspotenzial von nicht-verblindeten, nicht-kontrollierten Studien wird im Allgemeinen als hoch eingeschätzt. Der Endpunkt Maximale %*LINE-1*-Demethylierung wird jedoch anhand von objektiven Parametern erhoben und bewertet. Zudem liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor und sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial

des Endpunkts beeinflussen könnten, sind ebenfalls nicht vorhanden. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Maximale %*LINE-1*-Demethylierung wird dementsprechend als niedrig eingestuft und die Aussagesicherheit als hoch.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-69: Ergebnisse für Maximale %*LINE-1*-Demethylierung aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ASTX727-02				Max. % <i>LINE-1</i> -Demethylierung		Differenz Decitabin /Cedazuridin oral vs. Decitabin i.v.	
Zyklus	n	Behandlung	MW zu Baseline ^a	LSM	95-%-KI	Schätzer	95-%-KI
1	33	Decitabin / Cedazuridin	75,884	9,357	[7,288; 11,426]	1,113	[-1,698; 3,925]
	39	Decitabin i.v.	76,502	8,243	[6,340; 10,147]		
2	34	Decitabin / Cedazuridin	74,764	8,037	[6,258; 9,816]	-0,116	[-2,738; 2,507]
	29	Decitabin i.v.	74,640	8,153	[6,226; 10,079]		

a: Zyklus 1: Baseline ist der jüngste verfügbare Wert an oder vor der Behandlung an Tag 1 von Zyklus 1. Zyklus 2: Baseline ist der Wert vor der Behandlung an Tag 1 von Zyklus 2.
MW: Mittelwert; LSM: *Least Square Means*; i.v.: intravenös; KI: Konfidenzintervall; *LINE-1*: *long interspersed nucleotide element-1*

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.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 beschrieben, sind die Studienergebnisse der Studie ASTX727-02 vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.2.3.3.1.8 Verträglichkeit – weitere Untersuchungen

Tabelle 4-70: Operationalisierung von *Verträglichkeit* – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
ASTX727-02	<p>Die UE wurden in der Studie ab dem Zeitpunkt der Randomisierung bis zu 30 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation oder bis zum Beginn einer neuen AML-Therapie (inklusive einer Behandlung mit einer anderen Prüfsubstanz), je nachdem welches Ereignis zuerst eintrat, erhoben. In die Auswertung gingen allerdings nur UE ein, die nach der ersten Gabe der Studienmedikation auftraten (<i>treatment emergent adverse events</i>, TEAE), um die Häufigkeit und die Schwere der UE sowie einen möglichen Zusammenhang mit der Studienmedikation zu bewerten.</p> <p>Für die Studie ASTX727-02 waren keine UE von besonderem Interesse (UESI) definiert.</p> <p><u>Schwere der TEAE:</u></p> <p>Die Einteilung des Schweregrades der TEAE wurde gemäß den <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> (NCI CTCAE, Version 4.03) vorgenommen.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mild (Grad 1): Jedes asymptomatische oder nur mit milden Symptomen einhergehende TEAE, das lediglich eine klinische oder diagnostische Beobachtung, jedoch keine Intervention benötigt. Die Aktivitäten des täglichen Lebens werden nicht durch das TEAE beeinflusst. • Moderat (Grad 2): Jedes TEAE, das eine lokale oder nicht-invasive Intervention benötigt. Die altersgerechten instrumentellen Aktivitäten des täglichen Lebens (z. B. Zubereitung von Mahlzeiten, Einkauf von Lebensmitteln etc.) werden durch das TEAE beeinflusst. • Schwer (Grad 3): Jedes TEAE, das medizinisch signifikant aber nicht unmittelbar lebensbedrohlich ist und das eine stationäre Aufnahme oder eine Verlängerung der stationären Behandlung erfordert. Das TEAE behindert die selbstversorgenden Aktivitäten des täglichen Lebens (z. B. Körperpflege, Anziehen, Medikamenteneinnahme etc.). • Lebensbedrohlich (Grad 4): Jedes TEAE, das lebensbedrohliche Auswirkungen hat und eine dringende Intervention erfordert. • Tod (Grad 5): Tod im Zusammenhang mit einem TEAE. <p><u>Schwerwiegende TEAE:</u></p> <p>Folgende Ereignisse gelten als schwerwiegende TEAE:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tod • Lebensbedrohliche TEAE • TEAE, die eine Hospitalisierung erfordern oder eine bestehende Hospitalisierung verlängern • Persistierende oder signifikante Einschränkung oder Behinderung (wesentliche Beeinträchtigung der normalen Lebensfunktion) • Kongenitale Anomalie / Geburtsfehler <p>Wichtige medizinische Ereignisse, die nicht zum Tod führen, nicht lebensbedrohlich sind und keinen Krankenhausaufenthalt erfordern, können als schwerwiegend angesehen werden, wenn sie nach angemessener medizinischer Beurteilung den Patienten gefährden und einen medizinischen oder chirurgischen Eingriff erfordern, um eines der in der Definition von schwerwiegenden TEAE aufgeführten Ereignisse zu verhindern.</p> <p><u>Kausalität der TEAE</u></p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Alle TEAE und schwerwiegenden TEAE wurden bezüglich eines möglichen Zusammenhangs mit der Gabe der Studienmedikation von den Prüffärzten bewertet. Die Bewertung wurde anhand der folgenden Kategorien vorgenommen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zusammenhängend: Jedes TEAE, bei dem ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten des Ereignisses und der Gabe der Studienmedikation plausibel ist. Von einem plausiblen Zusammenhang kann ausgegangen werden, wenn <ul style="list-style-type: none"> ○ ein zeitlicher Zusammenhang zwischen der Gabe der Studienmedikation und dem Auftreten des TEAEs besteht und / oder ○ das TEAE eine bekannte Reaktion auf die Studienmedikation darstellt und / oder ○ das TEAE nach Absetzen der Studienmedikation oder Dosisreduktion abklingt und das – falls zutreffend – nach erneutem Beginn der Studienmedikation oder nach Dosissteigerung wieder auftritt. <p>Des Weiteren sollten die Prüffärzte bei TEAEs, die den folgenden Beispielen entsprechen, von einem vermutlich kausalen Zusammenhang der Studienmedikation und dem Auftreten eines TEAEs ausgehen:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Einmaliges Auftreten eines seltenen Ereignisses, das bekanntermaßen stark mit der Arzneimittelexposition zusammenhängt (z. B. Angioödem, Leberschädigung, Stevens-Johnson-Syndrom). ○ Ein- oder mehrmaliges Auftreten eines Ereignisses, das üblicherweise nicht mit der Arzneimittelexposition assoziiert wird, aber ansonsten in der untersuchten Patientengruppe selten ist (z. B. akuter Myokardinfarkt bei einer jungen Frau). ○ In der aggregierten Analyse zeigt sich, dass beobachtete Ereignisse häufiger im Interventionsarm der Studie auftreten als im parallelen Kontrollarm oder als in historischen Kontrollen. <ul style="list-style-type: none"> • Nichtzusammenhängend: TEAE, die nicht den oben genannten Kriterien entsprechen und bei denen daher davon ausgegangen wird, dass sie zweifelsfrei nicht mit der Studienmedikation zusammenhängen. <p>Die Analyse der Verträglichkeit erfolgte für jede Behandlungsgruppe separat anhand des <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> (MedDRA, v22.0).</p> <p><u>Analysepopulation:</u> <i>Safety Analysis Set</i></p> <p><u>Statistisches Modell:</u> Es erfolgte keine statistische Auswertung des Endpunkts <i>Verträglichkeit</i>.</p> <p><u>Darstellung im Dossier:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtrate der TEAE • Gesamtrate der schwerwiegenden TEAE • Gesamtrate der schweren TEAE (CTCAE ≥ 3) • Gesamtrate der Studienabbrüche aufgrund von TEAE • TEAE nach SOC und PT • Schwerwiegende TEAE nach SOC und PT • Schwere TEAE (CTCAE ≥ 3) nach SOC und PT • Studienabbrüche aufgrund von TEAE nach SOC und PT <p>CTCAE: <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>; MedDRA: <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>; PT: <i>preferred term</i> (bevorzugte Bezeichnung); SOC: <i>system organ class</i> (Systemorganklasse); TEAE: <i>treatment emergent adverse events</i> (unerwünschte Ereignisse nach der ersten Gabe der Studienmedikation)</p>

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-71: Bewertung des Verzerrungspotenzials für *Verträglichkeit* – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ASTX727-02	- ^a	nein	ja	ja	ja	hoch
a: Die Studie war in den ersten beiden Behandlungszyklen zunächst aktiv kontrolliert und wurde ab Zyklus 3 einarmig fortgesetzt. Auf eine Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene wird daher verzichtet.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie ASTX727-02 handelt es sich um eine offene Cross-Over-Studie der Phase III, die ab dem dritten Behandlungszyklus als einarmige Studie weiterläuft. Das Verzerrungspotenzial von nicht-verblindeten, nicht-kontrollierten Studien wird im Allgemeinen als hoch eingeschätzt. Die Erhebung des Endpunkts *Verträglichkeit* erfolgt patientenberichtet sowie basierend auf Laborparametern. Bei einarmigen Studien ist davon auszugehen, dass patientenberichtete Endpunkte einem hohen Verzerrungspotenzial unterliegen.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-72: Ergebnisse für *Verträglichkeit* – Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ASTX727-02	Gesamt (<i>Safety Analysis Set</i>) N = 87
	n (%)
Jegliche TEAE	86 (98,9)
Schwerwiegende TEAE	70 (80,5)
Schwere TEAE (CTCAE \geq 3)	79 (90,8)
Studienabbrüche aufgrund von TEAE	16 (18,4)
AML: Akute Myeloische Leukämie; CTCAE: <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> ; N: Anzahl der AML-Patienten in der Studie; n: Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis in der entsprechenden	

ASTX727-02	Gesamt (Safety Analysis Set) N = 87
Kategorie; TEAE: <i>treatment emergent adverse events</i> (unerwünschte Ereignisse nach der ersten Gabe der Studienmedikation)	

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 *Anämie, Thrombozytopenie, Febrile Neutropenie, Neutropenie* und *Leukopenie* aus (Tabelle 4-73). Diese machte ebenfalls den Großteil der schweren TEAE (CTCAE ≥ 3) aus (72,4 %) (Tabelle 4-75). Bei 51,7 % der Patienten traten schwerwiegende TEAE in Form von Infektionen und parasitäre Erkrankungen auf (Tabelle 4-74). Am häufigsten litten die Patienten unter einer Pneumonie (20,7 %). Lediglich bei 5,7 % der Patienten führte diese zum Studienabbruch (Tabelle 4-76).

Da es sich bei der 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, am häufigsten *Diarrhö, Übelkeit, Obstipation* und *Erbrechen*, dennoch waren diese meist von geringer Schwere (CTCAE ≤ 2). Lediglich bei 11,5 % der Patienten kam es zu schwerwiegenden TEAE. Zum Studienabbruch führten diese allerdings nur in zwei Fällen. Die Gesamtrate der gastrointestinalen TEAE war vergleichbar mit der, die in der Fachinformation von i.v. Decitabin (Dacogen[®]) berichtet wird [2].

Insgesamt 24,2 % aller in der Studie aufgetretenen TEAE (318 / 1312) wurden vom Prüfarzt als mit der Studienbehandlung assoziiert bewertet. Die große Mehrheit der TEAE 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[®] zeigten sich unter der Anwendung der oralen Fixkombination Decitabin / Cedazuridin keine neuen Sicherheits-signale. Dementsprechend ist das Verträglichkeitsprofil der oralen Fixkombination Decitabin / Cedazuridin als vergleichbar zu dem von i.v. Decitabin zu betrachten und die beobachteten TEAE entsprechen denen, die in der untersuchten Population der AML-Patienten zu erwarten waren.

Tabelle 4-73: Ergebnisse für *Verträglichkeit* – TEAE nach SOC und PT aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ASTX727-02	Gesamt (Safety Analysis Set) N = 87
SOC	n (%)
PT	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	72 (82,8)
Thrombozytopenie	50 (57,5)
Anämie	45 (51,7)
Neutropenie	28 (32,2)
Febrile Neutropenie	26 (29,9)
Leukopenie	10 (11,5)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	47 (54,0)
Diarrhö	18 (20,7)
Übelkeit	17 (19,5)
Obstipation	17 (19,5)
Erbrechen	10 (11,5)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	53 (60,9)
Asthenie	22 (25,3)
Fieber	19 (21,8)
Ödem peripher	13 (14,9)
Fatigue	9 (10,3)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	64 (73,6)
Pneumonie	22 (25,3)
Harnwegsinfektion	11 (12,6)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	17 (19,5)
Sturz	10 (11,5)
Untersuchungen	29 (33,3)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	30 (34,5)
Hypokaliämie	15 (17,2)
Appetit vermindert	12 (13,8)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	22 (25,3)
Arthralgie	9 (10,3)
Rückenschmerzen	9 (10,3)
Erkrankungen des Nervensystems	24 (27,6)
Psychiatrische Erkrankungen	18 (20,7)
Schlaflosigkeit	9 (10,3)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	18 (20,7)

ASTX727-02	Gesamt (<i>Safety Analysis Set</i>) N = 87
SOC PT	n (%)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	29 (33,3)
Husten	9 (10,3)
Gefäßerkrankungen	24 (27,6)
Hämatom	10 (11,5)
AML: Akute Myeloische Leukämie; CTCAE: <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> ; N: Anzahl der AML-Patienten in der Studie; n: Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis in der entsprechenden Kategorie; PT: <i>preferred term</i> (bevorzugte Bezeichnung); SOC: <i>system organ class</i> (Systemorganklasse); TEAE: <i>treatment emergent adverse events</i> (unerwünschte Ereignisse nach der ersten Gabe der Studienmedikation)	

Tabelle 4-74: Ergebnisse für *Verträglichkeit* – Schwerwiegende TEAE nach SOC und PT aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ASTX727-02	Gesamt (<i>Safety Analysis Set</i>) N = 87
SOC PT	n (%)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	29 (33,3)
Febrile Neutropenie	22 (25,3)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	10 (11,5)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	10 (11,5)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	45 (51,7)
Pneumonie	18 (20,7)
Infektion	5 (5,7)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	5 (5,7)
AML: Akute Myeloische Leukämie; CTCAE: <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> ; N: Anzahl der AML-Patienten in der Studie; n: Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis in der entsprechenden Kategorie; PT: <i>preferred term</i> (bevorzugte Bezeichnung); SOC: <i>system organ class</i> (Systemorganklasse); TEAE: <i>treatment emergent adverse events</i> (unerwünschte Ereignisse nach der ersten Gabe der Studienmedikation)	

Tabelle 4-75: Ergebnisse für *Verträglichkeit* – Schwere TEAE (CTCAE ≥ 3) nach SOC und PT aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ASTX727-02	Gesamt (<i>Safety Analysis Set</i>) N = 87
SOC PT	n (%)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	63 (72,4)
Thrombozytopenie	43 (49,4)
Anämie	33 (37,9)
Neutropenie	26 (29,9)
Febrile Neutropenie	24 (27,6)
Leukopenie	9 (10,3)
Herzerkrankungen	6 (6,9)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	9 (10,3)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	15 (17,2)
Asthenie	7 (8,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	47 (54,0)
Pneumonie	21 (24,1)
Zellulitis	5 (5,7)
Infektion	5 (5,7)
Untersuchungen	6 (6,9)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	8 (9,2)
Hypokaliämie	5 (5,7)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	9 (10,3)
Akute Nierenschädigung	5 (5,7)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	7 (8,0)
AML: Akute Myeloische Leukämie; CTCAE: <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> ; N: Anzahl der AML-Patienten in der Studie; n: Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis in der entsprechenden Kategorie; PT: <i>preferred term</i> (bevorzugte Bezeichnung); SOC: <i>system organ class</i> (Systemorganklasse); TEAE: <i>treatment emergent adverse events</i> (unerwünschte Ereignisse nach der ersten Gabe der Studienmedikation)	

Tabelle 4-76: Ergebnisse für *Verträglichkeit – Studienabbrüche aufgrund von TEAE* nach SOC und PT aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ASTX727-02	Gesamt (<i>Safety Analysis Set</i>) N = 87
SOC PT	n (%)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	1 (1,1)
Thrombozytopenie	1 (1,1)
Herzerkrankungen	1 (1,1)
Stauungsinsuffizienz	1 (1,1)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	2 (2,3)
Gastrointestinale Perforation	1 (1,1)
Intestinale Ischämie	1 (1,1)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	5 (5,7)
Asthenie	2 (2,3)
Schleimhautentzündung	1 (1,1)
Multiorgandysfunktionssyndrom	1 (1,1)
Plötzlicher Tod	1 (1,1)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	6 (6,9)
Pneumonie	5 (5,7)
Leberabszess	1 (1,1)
Erkrankungen des Nervensystems	1 (1,1)
Ischämischer Schlaganfall	1 (1,1)
AML: Akute Myeloische Leukämie; CTCAE: <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> ; N: Anzahl der AML-Patienten in der Studie; n: Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis in der entsprechenden Kategorie; PT: <i>preferred term</i> (bevorzugte Bezeichnung); SOC: <i>system organ class</i> (Systemorganklasse); TEAE: <i>treatment emergent adverse events</i> (unerwünschte Ereignisse nach der ersten Gabe der Studienmedikation)	

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 beschrieben, sind die Studienergebnisse der Studie ASTX727-02 vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Die aktiv-kontrollierte Phase der Studie ASTX727-02 entsprach mit zwei Behandlungszyklen nicht den Vorgaben der Fachinformation der oralen Fixkombination Decitabin / Cedazuridin,

nach der die Behandlung mindestens für vier Zyklen durchgeführt werden soll [1]. Die einarmige Phase der Studie wird in dem vorliegenden Dossier herangezogen, um die Wirksamkeit und Verträglichkeit der Fixkombination Decitabin / Cedazuridin darzustellen. Die formalen Anforderungen zur Darstellung von Subgruppenanalysen im Dossier (siehe Abschnitt 4.3.1.3.2) sind damit jedoch nicht erfüllt, sodass auf eine Durchführung von Subgruppenanalysen verzichtet wird.

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Tabelle 4-77: Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Studie	Verfügbare Quellen		
	Studienberichte	Registereinträge	Publikation und sonstige Quellen
ASTX727-02	[59]	[15-17]	Nicht vorhanden

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Die vorliegende Nutzenbewertung basiert auf den Ergebnissen der pivotalen Studie ASTX727-02. Bei dieser Studie handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, offene Cross-Over-Studie der Phase III zur Untersuchung der Bioäquivalenz, der Verträglichkeit und der Wirksamkeit der oralen Fixkombination Decitabin / Cedazuridin (ASTX727) im Vergleich zu intravenös (i.v.) verabreichtem Decitabin bei Patienten mit einer neu diagnostizierten *de novo* oder sekundären AML, für die eine Standard-Induktionstherapie nicht geeignet ist. Die Studie ist in eine aktiv-kontrollierte (Behandlungszyklus 1 und 2) und eine einarmige Phase (ab Behandlungszyklus 3) unterteilt. Da sowohl die Behandlung mit der oralen Fixkombination Decitabin / Cedazuridin als auch mit Decitabin i.v. laut Fachinformation für mindestens vier Zyklen durchgeführt werden soll, bevor das Ansprechen überprüft wird [1, 2], ist die Dauer der aktiv-kontrollierten Phase für eine vergleichende Untersuchung der Wirksamkeit nicht ausreichend. Die Studie entspricht demnach nicht den Anforderungen des G-BA an randomisierte, kontrollierte Studien der Evidenzstufe I. Es handelt sich jedoch bei der Studie ASTX727-02 um die zulassungsbegründende, pivotalen Studie für die Fixkombination Decitabin / Cedazuridin und somit um die bestmögliche verfügbare Evidenz für die

Nutzenbewertung. Aus diesem Grund und um die Langzeitwirksamkeit und die Verträglichkeit der Fixkombination Decitabin / Cedazuridin darzustellen, wird sie als einarmige Studie für das vorliegende Dossier herangezogen. Nach der G-BA-Verfahrensordnung entspricht die Studie ASTX727-02 damit der Evidenzstufe IV (Fallserien und andere nicht vergleichende Studien). Wie in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 dargestellt, sind die Studienergebnisse vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Die in diesem Dossier dargestellten Endpunkte der Studie ASTX727-02 sind grundsätzlich valide und patientenrelevant (siehe Abschnitt 4.2.5.2). Sowohl der Endpunkt *Gesamtüberleben* als auch die Endpunkte in der Kategorie Morbidität weisen ein geringes Verzerrungspotenzial auf, da sie mittels objektiv erhobener Parameter bewertet werden und nicht durch die Patienten berichtet werden. Da somit eine Beeinflussung der Ergebnisse durch die Patienten ausgeschlossen ist, sind diese trotz der Darstellung als einarmige Studie von hoher Aussagekraft. Zudem liegen für keinen der Endpunkte Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Die Aussagekraft der vorgelegten Nachweise wird daher als *Anhaltspunkt* bewertet.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Die Studie ASTX727-02 erfüllt aufgrund des fehlenden Vergleichs mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) ab dem dritten Zyklus nicht die formalen Anforderungen des G-BA an die Evidenz zum Nachweis eines Zusatznutzens. Die in diesem Dossier dargestellten Daten zur Wirksamkeit und Verträglichkeit der oralen Fixkombination Decitabin / Cedazuridin sind daher nicht geeignet, um den Zusatznutzen gemäß § 35a SGB V gegenüber der zVT zu belegen und dessen Ausmaß zu quantifizieren. Da es sich bei der Studie ASTX727-02 jedoch um die zulassungsbegründende pivotale Studie im Anwendungsgebiet der oralen Fixkombination Decitabin / Cedazuridin handelt, wird die Studie zur Darstellung des medizinischen Nutzens herangezogen.

Auch wenn anhand dieser Evidenz eine Quantifizierung des Zusatznutzens formal gesehen nicht möglich ist, lässt sich anhand des medizinischen Nutzens für die orale Fixkombination Decitabin / Cedazuridin ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ableiten. Dies wird im zweiten Teil dieses Abschnitts detailliert beschrieben.

Tabelle 4-78: 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)	8,9
[95-%-KI]	[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]
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]

Endpunktkategorie Endpunkt	ASTX727-02 N = 87		
<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]
Thrombozytentransfusionen, n (%)	5 (35,7)	5 (35,7)	4 (28,6)
[95-%-KI]	[12,8; 64,9]	[12,8; 64,9]	[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)	

Endpunktkategorie Endpunkt	ASTX727-02 N = 87	
Ergänzende Darstellung		
Decitabin-Exposition		
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	
Maximale %LINE-1-Demethylierung		
	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		
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse		
Jegliche TEAE, n (%)	86 (98,9)	
Schwerwiegende TEAE, n (%)	70 (80,5)	
Schwere TEAE (CTCAE ≥ 3), n (%)	79 (90,8)	
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:</p>		

Endpunktkategorie	ASTX727-02
Endpunkt	N = 87
Partielle Remission; StD: Stabile Erkrankung; TEAE: <i>treatment emergent adverse events</i> (unerwünschte Ereignisse nach der ersten Gabe der Studienmedikation)	

Mortalität

Gesamtüberleben

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) [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 [2]. 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) [2].

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) [2].

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* (82,2 %) 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 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 [2]. 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 als vergleichbar zu dem von i.v. Decitabin zu betrachten und die beobachteten TEAE entsprechen denen, die in der untersuchten Population der AML-Patienten zu erwarten sind.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 dargestellt, sind die Studienergebnisse vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

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-Induktionstherapie 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 [3, 4]. So kann z. B. für Patienten, für die eigentlich eine Standard-Induktionstherapie geeignet wäre, die Möglichkeit einer ambulanten statt einer stationären Behandlung wichtiger sein als die größtmögliche Wirksamkeit, sodass sie sich gegen die Standard-Induktionstherapie entscheiden [4].

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 [5, 6]. 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 [2, 7, 8]. Die Anzahl der arzneimittelbezogenen Arztbesuche beträgt, je nach gewählter Therapieoption, zwischen 78 und 142 pro Jahr (siehe Modul 3.2.2, Tabelle 3-6). 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 [9, 10]. Mit einem Median um die 70 Jahre [4, 11] ist die AML zudem eine Erkrankung des hohen Alters und altersbedingte Komorbiditäten und Einschränkungen erschweren die Einhaltung des Therapieregimes zusätzlich. So sind ältere Patienten z. B. nicht mehr gleichermaßen mobil im Vergleich zu jüngeren Patienten. Die Fahrt ins Behandlungszentrum kann oftmals nicht mehr

selbstständig absolviert werden, sondern die Patienten sind darauf angewiesen, von Verwandten oder Freunden begleitet zu werden [9]. Diese Beeinträchtigungen im alltäglichen und sozialen Leben sowie die altersbedingten Einschränkungen können dazu führen, dass die Patienten die Behandlung vorzeitig oder direkt nach Erreichen einer Remission abbrechen [10]. Die Folge daraus ist oftmals ein rascher Progress der Erkrankung, gefolgt von einer nur kurzen Überlebensdauer [10]. Der therapeutische Bedarf an oralen Behandlungsoptionen mit vergleichbarer Wirksamkeit zur parenteralen Gabe und einem akzeptablen Nebenwirkungsprofil ist dementsprechend hoch.

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. In einem Review, in dem die Patientenpräferenz hinsichtlich oraler und intravenöser Therapien bei verschiedenen onkologischen Erkrankungen analysiert wurde, gaben die Patienten an, eine orale gegenüber einer intravenösen Darreichungsform zu 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 ist, da z. B. die Anzahl an notwendigen Besuchen im Behandlungszentrum reduziert wird [12]. In einer Querschnittstudie zur Patientenpräferenz von Patienten mit Myelodysplastischem Syndrom – die ähnliche Symptome wie AML-Patienten aufweisen und die mit den gleichen hypomethylierenden Substanzen (HMA, Decitabin oder Azacitidin) behandelt wurden – gab ein Großteil der Patienten an, dass eine orale Darreichungsform einen einfacheren Umgang mit ihrer Erkrankung bedeuteten würde und über die Hälfte der Patienten verspricht sich dadurch mehr Autonomie [9]. Auch eine vom pharmazeutischen Unternehmer durchgeführte Patientenpräferenzstudie zeigt, dass die Möglichkeit, die Behandlung zu Hause durchzuführen, von den befragten AML-Patienten als einer der Hauptvorteile oraler Therapien angesehen wird [13]. Des Weiteren würde ein Großteil der Patienten bei gleicher Wirksamkeit und vergleichbarem Nebenwirkungsprofil die orale Darreichungsform einer Behandlung gegenüber der subkutanen Darreichungsform bevorzugen [13].

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. 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. Ferner benötigt eine orale Behandlung im Vergleich zu einer subkutanen oder intravenösen Anwendung nur wenig Vorbereitung und die Verabreichung an sich erfolgt innerhalb weniger Sekunden. Zudem wird das Infektionsrisiko der Patienten durch die verringerte Anzahl an Arztbesuchen sowohl im alltäglichen Leben als auch in besonderen Situationen, wie bspw. der COVID-19-Pandemie, 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. Die arzneimittelbezogenen, regelmäßigen Arztbesuche reduzieren sich von sechs bis 11 je Zyklus (\cong 78–142 im Jahr) auf einen je Zyklus bzw. 13 im Jahr, wodurch die Adhärenz weiter gefördert wird. Dies ist insbesondere im Rahmen der palliativen Versorgung der AML-Patienten von großer Bedeutung, da bei der Wahl der Therapie das Aufrechterhalten einer möglichst hohen Lebensqualität als primäres Therapieziel in den Fokus rückt. Zudem ist auch mit finanziellen Einsparungen zu rechnen, da die Fahrtkosten zum Behandlungszentrum reduziert werden und die Kosten für die Herstellung der zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung wegfallen.

Zusammenfassende Bewertung des Zusatznutzens der oralen Fixkombination Decitabin / Cedazuridin

Mit der Zulassung der oralen Fixkombination von 35 mg Decitabin mit 100 mg Cedazuridin (Inaqovi[®]) steht 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, welche ausschließlich oral angewendet wird.

Die Studie ASTX727-02 zeigt, dass die Wirksamkeit und Verträglichkeit der oralen Fixkombination Decitabin / Cedazuridin mit intravenös verabreichtem Decitabin vergleichbar ist. Dies belegen zum einen die pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Untersuchungen der beiden Darreichungsformen, aus denen ihre Bioäquivalenz hervorgeht. Zum anderen sind die Ergebnisse zur Dauer des *Gesamtüberlebens*, zum *Ansprechen* sowie zu *EFS* und *PFS*, die unter der Anwendung der oralen Fixkombination Decitabin / Cedazuridin beobachtet werden, vergleichbar mit denen, die für i.v. Decitabin publiziert sind [2].

Die orale Fixkombination Decitabin / Cedazuridin geht zudem 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.

Zusammenfassend lässt sich aufgrund dieser patientenrelevanten Vorteile für die orale Fixkombination Decitabin / Cedazuridin ein *Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen* ableiten.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-79: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter AML, für die eine Standard-Induktionstherapie nicht geeignet ist	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Bei der Studie ASTX727-02 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, offene Cross-Over-Studie der Phase III, die die Pharmakokinetik und -dynamik der oralen Fixkombination Decitabin / Cedazuridin im Vergleich zu intravenösem Decitabin untersuchte [15]. Die Studie gliederte sich in eine randomisierte und eine einarmige Phase. Die randomisierte Phase betrug insgesamt acht Wochen (\cong zwei Behandlungszyklen) und beinhaltete ein Cross-Over zwischen den Behandlungsarmen nach vier Wochen. In der Konsequenz erhielten die Patienten in beiden Studienarmen jeweils vier Wochen das zu bewertende Arzneimittel und vier Wochen den Komparator. In der anschließenden zweiten Phase der Studie erhielten alle Patienten das zu bewertende Arzneimittel. Da die Fixkombination Decitabin / Cedazuridin laut Fachinformation mindestens vier Behandlungszyklen angewendet werden muss [1], entspricht die randomisierte, aktiv-kontrollierte Phase der Studie nicht den Einschlusskriterien für RCT (siehe Abschnitt 4.2.2). Allerdings handelt es sich bei der Studie ASTX727-02 um die zulassungsbegründende Studie

für die Fixkombination Decitabin / Cedazuridin und damit um die bestmögliche verfügbare Evidenz, sodass die Studie im Abschnitt 4.3.2.3 Weitere Untersuchungen dargestellt wurde. Zudem sind Wirksamkeit und Verträglichkeit von Decitabin i.v. bereits bekannt, so dass die Studie ASTX727-02 primär darauf ausgelegt war, die Bioäquivalenz der oralen Fixkombination Decitabin / Cedazuridin und Decitabin i.v. anhand der Pharmakokinetik und der Pharmakodynamik zu untersuchen und nachzuweisen. Dieses Vorgehen wurden ebenfalls von der EMA akzeptiert, die die in der Studie ASTX727-02 nachgewiesene Bioäquivalenz der oralen Fixkombination Decitabin / Cedazuridin und Decitabin i.v. als ausreichend für die Erteilung der Marktzulassung ansah und keine weitere RCT zum Nachweis von Sicherheit und Verträglichkeit forderte.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹⁹, Molenberghs 2010²⁰). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006²¹) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt

¹⁹ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

²⁰ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.

²¹ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

(„Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006²²) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend.

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V. (2023): Inaqovi 35 mg/100 mg Filmtabletten Fachinformation. Stand: 10/2023 [Zugriff: 27.09.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. Janssen-Cilag International NV (2012): Dacogen® 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation. Stand: 06/2021 [Zugriff: 21.04.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
3. Döhner H, Wei AH, Appelbaum FR, Craddock C, DiNardo CD, Dombret H, et al. (2022): Diagnosis and management of AML in adults: 2022 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood*; 140(12):1345-77.
4. Ossenkoppele G, Löwenberg B (2015): How I treat the older patient with acute myeloid leukemia. *Blood*; 125(5):767-74.

²² Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

5. Röllig C, Ayuk FA, Braess J, Heuser M, Manz MG, Passweg J, et al. (2023): Akute Myeloische Leukämie (AML) - Leitlinie. [Zugriff: 08.12.2023]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/akute-myeloische-leukaemie-aml/@@guideline/html/index.html>.
6. Récher C, Röllig C, Bérard E, Bertoli S, Dumas PY, Tavitian S, et al. (2022): Long-term survival after intensive chemotherapy or hypomethylating agents in AML patients aged 70 years and older: a large patient data set study from European registries. *Leukemia*; 36(4):913-22.
7. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG (2016): Venclyxto® 10 mg/50 mg/100 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: 08/2023 [Zugriff: 06.02.2024]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
8. Bristol Myers Squibb Pharma EEIG (2008): VIDAZA® 25 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Injektionssuspension; Fachinformation. Stand: 11/2023 [Zugriff: 06.02.2024]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
9. Zeidan AM, Jayade S, Schmier J, Botteman M, Hassan A, Ruiters D, et al. (2022): Injectable Hypomethylating Agents for Management of Myelodysplastic Syndromes: Patients' Perspectives on Treatment. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*; 22(3):e185-e98.
10. Cabrero M, Jabbour E, Ravandi F, Bohannan Z, Pierce S, Kantarjian HM, et al. (2015): Discontinuation of hypomethylating agent therapy in patients with myelodysplastic syndromes or acute myelogenous leukemia in complete remission or partial response: retrospective analysis of survival after long-term follow-up. *Leukemia research*; 39(5):520-4.
11. Juliusson G, Lazarevic V, Hörstedt A-S, Hagberg O, Höglund M (2012): Acute myeloid leukemia in the real world: why population-based registries are needed. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*; 119(17):3890-9.
12. Eek D, Krohe M, Mazar I, Horsfield A, Pompilus F, Friebe R, et al. (2016): Patient-reported preferences for oral versus intravenous administration for the treatment of cancer: a review of the literature. *Patient Prefer Adherence*; 10:1609-21.
13. Otsuka Pharma GmbH (2022): Acute Myeloid Leukaemia (AML) Patient Preference Study - Study Report.
14. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2023): Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2022-B-281 - Decitabin / Cedazuridin zur Behandlung der neu diagnostizierten Akuten Myeloischen Leukämie.
15. Astex Pharmaceuticals Inc. (2017): ASTX727-02 - A Phase 3, Randomized, Open-Label, Crossover Study of ASTX727 (Cedazuridine and Decitabine Fixed-Dose Combination) Versus IV Decitabine in Subjects With Myelodysplastic Syndromes (MDS), Chronic Myelomonocytic Leukemia (CMML), and Acute Myeloid Leukemia (AML) - ClinicalTrials.gov (NCT03306264). Stand des Eintrags: 31.05.2023. [Zugriff: 27.07.2023]. URL: <https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03306264>
16. Astex Pharmaceuticals Inc. (2019): ASTX727-02 - A Phase 3, Randomized, Open-Label, Crossover Study of ASTX727 (Cedazuridine and Decitabine Fixed-Dose Combination) versus IV Decitabine in Subjects with Myelodysplastic Syndromes (MDS), Chronic Myelomonocytic Leukemia (CMML), and Acute Myeloid Leukemia (AML) - EU-CTR (2018-003395-12). [Zugriff: 28.07.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003395-12

17. Astex Pharmaceuticals Inc. (2017): ASTX727-02 - A Phase 3, Randomized, Open-Label, Crossover Study of ASTX727 (Cedazuridine and Decitabine Fixed-Dose Combination) Versus IV Decitabine in Subjects With Myelodysplastic Syndromes (MDS), Chronic Myelomonocytic Leukemia (CMML), and Acute Myeloid Leukemia (AML) - WHO ICTRP (NCT03306264). Stand des Eintrags: 01.06.2023. [Zugriff: 28.07.2023]. URL: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03306264>
18. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB (2006): Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *J Med Libr Assoc*; 94(4):451-5.
19. De Kouchkovsky I, Abdul-Hay M (2016): 'Acute myeloid leukemia: a comprehensive review and 2016 update'. *Blood Cancer Journal*; 6(7):e441-e.
20. Deschler B, Lübbert M (2006): Acute myeloid leukemia: epidemiology and etiology. *Cancer*; 107(9):2099-107.
21. Kell J (2016): Considerations and challenges for patients with refractory and relapsed acute myeloid leukaemia. *Leuk Res*; 47:149-60.
22. Ferguson P, Hills RK, Grech A, Betteridge S, Kjeldsen L, Dennis M, et al. (2016): An operational definition of primary refractory acute myeloid leukemia allowing early identification of patients who may benefit from allogeneic stem cell transplantation. *Haematologica*; 101(11):1351-8.
23. Lagunas-Rangel FA, Chávez-Valencia V, Gómez-Guijosa M, Cortes-Penagos C (2017): Acute Myeloid Leukemia-Genetic Alterations and Their Clinical Prognosis. *Int J Hematol Oncol Stem Cell Res*; 11(4):328-39.
24. Brandts C, Kim A, Serve H (2017): Die Akute Myeloische Leukämie (AML) des Erwachsenen - Wissenswerte Informationen rund um die AML für Patienten und Angehörige. [Zugriff: 29.05.2023]. URL: <https://www.leukaemihilfe-rhein-main.de/files/filemanager/akute-myeloische-leukaemie.pdf>.
25. Döhner H, Estey E, Grimwade D, Amadori S, Appelbaum FR, Büchner T, et al. (2017): Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood*; 129(4):424-47.
26. Cheson BD, Bennett JM, Kopecky KJ, Büchner T, Willman CL, Estey EH, et al. (2003): Revised recommendations of the International Working Group for Diagnosis, Standardization of Response Criteria, Treatment Outcomes, and Reporting Standards for Therapeutic Trials in Acute Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol*; 21(24):4642-9.
27. Kantarjian HM, Thomas XG, Dmoszynska A, Wierzbowska A, Mazur G, Mayer J, et al. (2012): Multicenter, randomized, open-label, phase III trial of decitabine versus patient choice, with physician advice, of either supportive care or low-dose cytarabine for the treatment of older patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol*; 30(21):2670-7.
28. Kantarjian H, Stein A, Gökbuget N, Fielding AK, Schuh AC, Ribera JM, et al. (2017): Blinatumomab versus Chemotherapy for Advanced Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med*; 376(9):836-47.
29. Gavillet M, Noetzli J, Blum S, Duchosal MA, Spertini O, Lambert JF (2012): Transfusion independence and survival in patients with acute myeloid leukemia treated with 5-azacytidine. *Haematologica*; 97(12):1929-31.
30. Thol F, Heuser M (2021): Treatment for Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia. *Hemasphere*; 5(6):e572.
31. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2021): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII –

- Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Brentuximab Vedotin (Neubewertung nach Fristablauf: Systemisches anaplastisches großzelliges Lymphom; Erstlinie; Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison). [Zugriff: 25.07.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5178/2021-12-16_AM-RL_XII_Brentuximab-Vedotin_D-709_BAnz.pdf.
32. European Medicines Agency (EMA) (2017): Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. [Zugriff: 17.07.2023]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-5_en.pdf.
 33. European Medicines Agency (EMA) (2012): Appendix 1 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man - Methodological consideration for using progression-free survival (PFS) or disease-free survival (DFS) in confirmatory trials. [Zugriff: 17.07.2023]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/appendix-1-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-methodological-consideration-using_en.pdf.
 34. Ma E, Bonthapally V, Chawla A, Lefebvre P, Swords R, Lafeuille MH, et al. (2016): An Evaluation of Treatment Patterns and Outcomes in Elderly Patients Newly Diagnosed With Acute Myeloid Leukemia: A Retrospective Analysis of Electronic Medical Records From US Community Oncology Practices. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*; 16(11):625-36.e3.
 35. Ito T, Sanford D, Tomuleasa C, Hsiao HH, Olivera LJE, Enjeti AK, et al. (2022): Healthcare resource utilization trends in patients with acute myeloid leukemia ineligible for intensive chemotherapy receiving first-line systemic treatment or best supportive care: A multicenter international study. *Eur J Haematol*; 109(1):58-68.
 36. Bosshard R, O'Reilly K, Ralston S, Chadda S, Cork D (2018): Systematic reviews of economic burden and health-related quality of life in patients with acute myeloid leukemia. *Cancer Treat Rev*; 69:224-32.
 37. Bui C, Marshall T, Kamalakar R, Posadas T, Potluri J (2018): Transfusion Requirements and Hospitalization during First Line Treatment Among Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia Patients Who Were Ineligible for Intensive Chemotherapy. *Blood*; 132:4849-.
 38. Lowe JR, Yu Y, Wolf S, Samsa G, LeBlanc TW (2018): A Cohort Study of Patient-Reported Outcomes and Healthcare Utilization in Acute Myeloid Leukemia Patients Receiving Active Cancer Therapy in the Last Six Months of Life. *J Palliat Med*; 21(5):592-7.
 39. Lyons RM, Potluri J, Bui C, Choi ME, Ma E, Svensson A, et al. (2020): Treatment outcomes and healthcare resource utilization (HRU) among patients with acute myeloid leukemia (AML) ineligible for intensive chemotherapy in US community oncology setting. *Journal of Clinical Oncology*; 38(15_suppl):e19513-e.
 40. Onmeda-Redaktion (2022): Bluttransfusion: Risiken. [Zugriff: 26.06.2023]. URL: <https://www.onmeda.de/therapie/bluttransfusion-id201210/>.
 41. Rohde JM, Dimcheff DE, Blumberg N, Saint S, Langa KM, Kuhn L, et al. (2014): Health care-associated infection after red blood cell transfusion: a systematic review and meta-analysis. *Jama*; 311(13):1317-26.
 42. Goubran H, Sheridan D, Radosevic J, Burnouf T, Seghatchian J (2017): Transfusion-related immunomodulation and cancer. *Transfus Apher Sci*; 56(3):336-40.

43. Vamvakas EC, Blajchman MA (2007): Transfusion-related immunomodulation (TRIM): an update. *Blood Rev*; 21(6):327-48.
44. Reil A, Bux J (2007): Transfusionsassoziierte akute Lungeninsuffizienz. *Dtsch Arztebl International*; 104(15):A-1018.
45. Buckstein R, Chodirker L, Geddes M, Zhu N, Christou G, Sabloff M, et al. (2019): Intermittent Transfusion Independence Is Associated with Improved Overall Survival in Patients with Transfusion Dependent MDS. *Blood*; 134:5416-.
46. Ramos F, Thépot S, Pleyer L, Maurillo L, Itzykson R, Bargay J, et al. (2015): Azacitidine frontline therapy for unfit acute myeloid leukemia patients: clinical use and outcome prediction. *Leuk Res*; 39(3):296-306.
47. Stein EM, DiNardo CD, Pollyea DA, Schuh AC (2020): Response Kinetics and Clinical Benefits of Nonintensive AML Therapies in the Absence of Morphologic Response. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*; 20(2):e66-e75.
48. European Medicines Agency (EMA) (2023): Inaqovi: EPAR - Public assessment report. [Zugriff: 04.12.2023]. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/inaqovi>.
49. Garcia-Manero G, Gore SD, Cogle C, Ward R, Shi T, MacBeth KJ, et al. (2011): Phase I study of oral azacitidine in myelodysplastic syndromes, chronic myelomonocytic leukemia, and acute myeloid leukemia. *Journal of Clinical Oncology*; 29(18):2521.
50. Ghoshal K, Bai S (2007): DNA methyltransferases as targets for cancer therapy. *Drugs Today (Barc)*; 43(6):395-422.
51. Santini V, Kantarjian HM, Issa JP (2001): Changes in DNA methylation in neoplasia: pathophysiology and therapeutic implications. *Ann Intern Med*; 134(7):573-86.
52. Jones PA, Baylin SB (2002): The fundamental role of epigenetic events in cancer. *Nat Rev Genet*; 3(6):415-28.
53. Issa JP, Kantarjian HM (2009): Targeting DNA methylation. *Clin Cancer Res*; 15(12):3938-46.
54. Yang AS, Estécio MR, Doshi K, Kondo Y, Tajara EH, Issa JP (2004): A simple method for estimating global DNA methylation using bisulfite PCR of repetitive DNA elements. *Nucleic Acids Res*; 32(3):e38.
55. Gartlehner G, Moore CG (2008): Direct versus indirect comparisons: a summary of the evidence. *Int J Technol Assess Health Care*; 24(2):170-7.
56. Sutton A, Ades AE, Cooper N, Abrams K (2008): Use of indirect and mixed treatment comparisons for technology assessment. *Pharmacoeconomics*; 26(9):753-67.
57. Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DG (2009): Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ*; 338:b1147.
58. Salanti G, Marinho V, Higgins JPT (2009): A case study of multiple-treatments meta-analysis demonstrates that covariates should be considered. *J Clin Epidemiol*; 62(8):857-64.
59. Astex Pharmaceuticals Inc. (2023): A Phase 3, Randomized, Open-Label, Crossover Study of ASTX727 (Cedazuridine and Decitabine Fixed-Dose Combination) versus IV Decitabine in Subjects with Myelodysplastic Syndromes (MDS), Chronic Myelomonocytic Leukemia (CMML), and Acute Myeloid Leukemia (AML).
60. PDQ Adult Treatment Editorial Board (2023): Acute Myeloid Leukemia Treatment (PDQ®): Health Professional Version. [Zugriff: 02.06.2023]. URL: <https://www.cancer.gov/types/leukemia/hp/adult-aml-treatment-pdq>.

61. Ferrara F, Barosi G, Venditti A, Angelucci E, Gobbi M, Pane F, et al. (2013): Consensus-based definition of unfit to intensive and non-intensive chemotherapy in acute myeloid leukemia: a project of SIE, SIES and GITMO group on a new tool for therapy decision making. *Leukemia*; 27(5):997-9.
62. Kantarjian H, Ravandi F, O'Brien S, Cortes J, Faderl S, Garcia-Manero G, et al. (2010): Intensive chemotherapy does not benefit most older patients (age 70 years or older) with acute myeloid leukemia. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*; 116(22):4422-9.
63. Almeida AM, Ramos F (2016): Acute myeloid leukemia in the older adults. *Leuk Res Rep*; 6:1-7.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²³] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

²³ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-80 (Anhang): Dokumentation der Suchstrategie für randomisierte kontrollierte Studien mit der Fixkombination Decitabin / Cedazuridin zur Behandlung von AML-Patienten, für die eine Standard-Induktionstherapie nicht geeignet ist in EMBASE

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	15.12.2023	
Zeitsegment	1974 to 2023 December 13	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²⁴] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Leukemia, Myeloid, Acute/	70289
2	acute granulocytic leuk?emia.mp.	51340
3	acute myeloid leuk?emia.mp.	93639
4	myeloid leuk?emia.mp.	155061
5	AML.mp.	86430
6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	211315
7	decitabine.mp.	10607
8	cedazuridine.mp.	249
9	#7 AND #8	246
10	Inaqovi.mp.	0
11	Inqovi.mp.	25
12	ASTX727.mp.	77
13	#9 OR #10 OR #11 OR #12	255
14	random*.tw.	2008665
15	placebo*.mp.	529894
16	double-blind*.tw.	247511
17	#14 OR #15 OR #16	2288801
18	#6 AND #13 AND #17	36

²⁴ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Tabelle 4-81 (Anhang): Dokumentation der Suchstrategie für randomisierte kontrollierte Studien mit der Fixkombination Decitabin / Cedazuridin zur Behandlung von AML-Patienten, für die eine Standard-Induktionstherapie nicht geeignet ist in MEDLINE

Datenbankname	MEDLINE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	15.12.2023	
Zeitsegment	Ovid MEDLINE(R) and In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations and Daily 1946 to December 07, 2023	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²⁵] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Leukemia, Myeloid, Acute/	65381
2	acute granulocytic leuk?emia.mp.	143
3	acute myeloid leuk?emia.mp.	44592
4	myeloid leuk?emia.mp.	65216
5	AML.mp.	41244
6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	109577
7	decitabine.mp.	4952
8	cedazuridine.mp.	32
9	#7 AND #8	31
10	Inaqovi.mp.	0
11	Inqovi.mp.	4
12	ASTX727.mp.	10
13	#9 OR #10 OR #11 OR #12	35
14	randomized controlled trial.pt.	604824
15	randomized.mp.	1036688
16	placebo.mp.	249377
17	#14 OR #15 OR #16	1106888
18	#6 AND #13 AND #17	2

²⁵ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Tabelle 4-82 (Anhang): Dokumentation der Suchstrategie für randomisierte kontrollierte Studien mit der Fixkombination Decitabin / Cedazuridin zur Behandlung von AML-Patienten, für die eine Standard-Induktionstherapie nicht geeignet ist in COCHRANE

Datenbankname	COCHRANE Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	15.12.2023	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Keine Suchfilter	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Leukemia, Myeloid, Acute/	1999
2	acute granulocytic leuk?emia.mp.	254
3	acute myeloid leuk?emia.mp.	4481
4	myeloid leuk?emia.mp.	5843
5	AML.mp.	4897
6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	8045
7	decitabine.mp.	574
8	cedazuridine.mp.	31
9	#7 AND #8	29
10	Inaqovi.mp.	0
11	Inqovi.mp.	2
12	ASTX727.mp.	31
13	#9 OR #10 OR #11 OR #12	37
14	#6 AND #13	11

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Tabelle 4-83 (Anhang): Suchstrategie für weitere Untersuchungen mit der Fixkombination Decitabin / Cedazuridin zur Behandlung von AML-Patienten, für die eine Standard-Induktionstherapie nicht geeignet ist in EMBASE

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	15.12.2023	
Zeitsegment	1974 to 2023 December 13	
Suchfilter	Keine Suchfilter	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Leukemia, Myeloid, Acute/	70289
2	acute granulocytic leuk?emia.mp.	51340
3	acute myeloid leuk?emia.mp.	93639
4	myeloid leuk?emia.mp.	155061
5	AML.mp.	86430
6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	211315
7	decitabine.mp.	10607
8	cedazuridine.mp.	249
9	#7 AND #8	246
10	Inaqovi.mp.	0
11	Inqovi.mp.	25
12	ASTX727.mp.	77
13	#9 OR #10 OR #11 OR #12	255
14	#6 AND #13	130

Tabelle 4-84 (Anhang): Suchstrategie für weitere Untersuchungen mit der Fixkombination Decitabin / Cedazuridin zur Behandlung von AML-Patienten, für die eine Standard-Induktionstherapie nicht geeignet ist in MEDLINE

Datenbankname	MEDLINE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	15.12.2023	
Zeitsegment	Ovid MEDLINE(R) and In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations and Daily 1946 to December 07, 2023	
Suchfilter	Keine Suchfilter	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Leukemia, Myeloid, Acute/	65381
2	acute granulocytic leuk?emia.mp.	143
3	acute myeloid leuk?emia.mp.	44592
4	myeloid leuk?emia.mp.	65216
5	AML.mp.	41244
6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	109577
7	decitabine.mp.	4952
8	cedazuridine.mp.	32
9	#7 AND #8	31
10	Inaqovi.mp.	0
11	Inqovi.mp.	4
12	ASTX727.mp.	10
13	#9 OR #10 OR #11 OR #12	35
18	#6 AND #13	16

Tabelle 4-85 (Anhang): Suchstrategie für weitere Untersuchungen mit der Fixkombination Decitabin / Cedazuridin zur Behandlung von AML-Patienten, für die eine Standard-Induktionstherapie nicht geeignet ist in COCHRANE

Datenbankname	COCHRANE Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	15.12.2023	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Keine Suchfilter	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Leukemia, Myeloid, Acute/	1999
2	acute granulocytic leuk?emia.mp.	254
3	acute myeloid leuk?emia.mp.	4481
4	myeloid leuk?emia.mp.	5843
5	AML.mp.	4897
6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	8045
7	decitabine.mp.	574
8	cedazuridine.mp.	31
9	#7 AND #8	29
10	Inaqovi.mp.	0
11	Inqovi.mp.	2
12	ASTX727.mp.	31
13	#9 OR #10 OR #11 OR #12	37
14	#6 AND #13	11

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. *clinicaltrials.gov*), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-86 (Anhang): Suchstrategie für randomisierte Studien mit der Fixkombination Decitabin / Cedazuridin zur Behandlung von AML-Patienten, für die eine Standard-Induktionschemotherapie nicht geeignet ist in *clinicaltrials.gov*

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	<i>ClinicalTrials.gov</i>
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/
Datum der Suche	15.12.2023
Eingabeoberfläche	Expert Search
Suchstrategie	(AML OR (acute AND myeloid AND leukemia) OR (myeloid AND leukemia) OR (acute AND granulocytic AND leukemia)) AND ((decitabine AND cedazuridine) OR Inaqovi OR Inqovi OR ASTX727)
Treffer	33

Tabelle 4-87 (Anhang): Suchstrategie für randomisierte Studien mit der Fixkombination Decitabin / Cedazuridin zur Behandlung von AML-Patienten, für die eine Standard-Induktionschemotherapie nicht geeignet ist in *EU Clinical Trial Register*

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	<i>EU Clinical Trial Register</i> (EU-CTR)
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/
Datum der Suche	15.12.2023
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	(AML OR (acute AND myeloid AND leukemia) OR (myeloid AND leukemia) OR (acute AND granulocytic AND leukemia)) AND ((decitabine AND cedazuridine) OR Inaqovi OR Inqovi OR ASTX727)
Treffer	7

Tabelle 4-88 (Anhang): Suchstrategie für randomisierte Studien mit der Fixkombination Decitabin / Cedazuridin zur Behandlung von AML-Patienten, für die eine Standard-Induktionschemotherapie nicht geeignet ist in *WHO International Clinical Trials Registry Platform*

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	<i>WHO International Clinical Trials Registry Platform</i> (WHO ICTRP)
Internetadresse	https://trialsearch.who.int/
Datum der Suche	15.12.2023
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	(AML OR (acute AND myeloid AND leukemia) OR (myeloid AND leukemia) OR (acute AND granulocytic AND leukemia)) AND ((decitabine AND cedazuridine) OR Inaqovi OR Inqovi OR ASTX727)
Treffer	34

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Die in Anhang 4-B1 dokumentierte Suchstrategie schließt die Suche nach weiteren Untersuchungen mit der Fixkombination Decitabin / Cedazuridin zur Behandlung von AML-Patienten, für die eine Standard-Induktionschemotherapie nicht geeignet ist, bereits mit ein.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/Studienergebnisdatenbank-suche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-89 (Anhang): Ausgeschlossene Studien aus der Suche nach RCT in *ClinicalTrials.gov*, EU-CTR und WHO-ICTRP

#	Identifier	Titel	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov			
1	NCT05360160	M.D. Anderson Cancer Center (2022): 2021-1059 NCI-2022-03312 (Other Identifier: NCI-CTRP-Clinical Trial Reporting Registry) - A Phase I-II Study Investigating the All Oral Combination of the Menin Inhibitor SNDX-5613 With Decitabine/Cedazuridine (ASTX727) and Venetoclax in Acute Myeloid Leukemia (SAVE) - ClinicalTrials.gov (NCT05360160). Stand des Eintrags: 06.10.2023. [Zugriff: 18.12.2023]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05360160	A2
2	NCT04657081	Astex Pharmaceuticals, Inc. (2020): ASTX727-07 - A Single-Arm, Open-Label Pharmacokinetic, Safety, and Efficacy Study of ASTX727 in Combination With Venetoclax in Adult Patients With Acute Myeloid Leukemia - ClinicalTrials.gov (NCT04657081). Stand des Eintrags: 01.12.2023. [Zugriff: 18.12.2023]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04657081	A2
3	NCT04155580	Astex Pharmaceuticals, Inc. (2019): ASTX660-02 - A Phase 1, Parallel, Open-Label Study of the Safety and Tolerability, Pharmacokinetics, and Antileukemic Activity of ASTX660 as a Single Agent and in Combination With ASTX727 in Subjects With Relapsed/Refractory (R/R) Acute Myeloid Leukemia (AML) - ClinicalTrials.gov (NCT04155580). Stand des Eintrags: 21.02.2023. [Zugriff: 18.12.2023]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04155580	A2
4	NCT04817241	National Cancer Institute (NCI) (2021): NCI-2021-02246 NCI-2021-02246 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) VICCNCIHEM10417 10417 (Other Identifier: Yale University Cancer Center LAO) 10417 (Other Identifier: CTEP) UM1CA186689 (U.S. NIH Grant/Contract) - Clinical Evaluation of ASTX727 in Combination With Venetoclax All-Oral Therapy vs Standard of Care Cytarabine and Anthracycline Induction Chemotherapy for Younger FLT3WT Patients With ELN High-Risk Acute Myeloid Leukemia - ClinicalTrials.gov (NCT04817241). Stand des Eintrags: 30.11.2023. [Zugriff:	A2

#	Identifier	Titel	Ausschlussgrund
		18.12.2023]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04817241	
5	NCT05396859	OHSU Knight Cancer Institute (2022): STUDY00023205 NCI-2022-02156 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) STUDY00023205 (Other Identifier: OHSU Knight Cancer Institute) - A Phase I Study of Entrectinib in Combination With ASTX727 (35 mg Decitabine and 100 mg Cedazuridine) in Patients With Relapsed/Refractory TP53 Mutated Acute Myeloid Leukemia (AML) - ClinicalTrials.gov (NCT05396859). Stand des Eintrags: 27.07.2023. [Zugriff: 18.12.2023]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05396859	A2
6	NCT04746235	M.D. Anderson Cancer Center (2021): 2020-1007 NCI-2021-00112 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) 2020-1007 (Other Identifier: M D Anderson Cancer Center) - A Phase 2 Study of Venetoclax in Combination With ASTX727 in Patients With Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia, and Newly Diagnosed Elderly Patients With AML Who Are Not Candidates for Intensive Chemotherapy - ClinicalTrials.gov (NCT04746235). Stand des Eintrags: 16.10.2023. [Zugriff: 18.12.2023]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04746235	A2
7	NCT06113289	M.D. Anderson Cancer Center (2023): 2022-0840 NCI-2023-09243 (Other Identifier: NCI-CTRP Clinical Trials Registry) - A Phase 1B/2A Trial of Combination of ASTX727 With ASTX029 in Acute Myeloid Leukemia - ClinicalTrials.gov (NCT06113289). Stand des Eintrags: 02.11.2023. [Zugriff: 18.12.2023]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT06113289	A2
8	NCT04857645	Groupe Francophone des Myelodysplasies (2021): GFM-DACORAL-DLI - A Phase II Prospective Study "GFM-DACORAL-DLI" ASTX727 and Donor Lymphocyte Infusions After Allogenic Stem Cell Transplantation in Very High Risk MDS or AML Patients - ClinicalTrials.gov (NCT04857645). Stand des Eintrags: 13.09.2023. [Zugriff: 18.12.2023]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04857645	A1
9	NCT05636514	Clinical Hub for Interventional Research (CHOIR) (2022): 22-M-002 - A Phase I Study of Oral Decitabine and Cedazuridine (ASTX727) In Combination With Defactinib (VS-6063) as Therapy of Myelodysplastic Syndromes and Low-blast Acute Myeloid Leukaemia - ClinicalTrials.gov (NCT05636514). Stand des Eintrags: 13.01.2023. [Zugriff: 18.12.2023]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05636514	A2
10	NCT03306264	Astex Pharmaceuticals, Inc. (2017): ASTX727-02 - A Phase 3, Randomized, Open-Label, Crossover Study of ASTX727 (Cedazuridine and Decitabine Fixed-Dose Combination) Versus IV Decitabine in Subjects With Myelodysplastic Syndromes (MDS), Chronic Myelomonocytic Leukemia (CMML), and Acute Myeloid Leukemia (AML) - ClinicalTrials.gov (NCT03306264). Stand des Eintrags: 05.09.2023. [Zugriff: 18.12.2023]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03306264	A2
11	NCT04013880	Vanderbilt-Ingram Cancer Center (2019): VICC HEM 18165 NCI-2019-04103 (Registry Identifier: NCI, Clinical Trials	A2

#	Identifier	Titel	Ausschlussgrund
		Reporting Program) - A Phase IB/II Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Efficacy of ASTX727 and FT-2102 in IDH1-Mutated Myelodysplastic Syndrome or Acute Myeloid Leukemia - ClinicalTrials.gov (NCT04013880). Stand des Eintrags: 07.07.2020. [Zugriff: 18.12.2023]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04013880	
12	NCT05010122	M.D. Anderson Cancer Center (2021): 2021-0082 NCI-2021-06095 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) 2021-0082 (Other Identifier: M D Anderson Cancer Center) - A Phase I/II Study of ASTX727, Venetoclax, and Gilteritinib for Patients With Acute Myeloid Leukemia or High-Risk Myelodysplastic Syndrome With an Activating FLT3 Mutation - ClinicalTrials.gov (NCT05010122). Stand des Eintrags: 16.10.2023. [Zugriff: 18.12.2023]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05010122	A2
13	NCT04975919	M.D. Anderson Cancer Center (2021): 2021-0248 NCI-2021-05744 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) 2021-0248 (Other Identifier: M D Anderson Cancer Center) - A Phase II Study of Venetoclax in Combination With 10-day Oral Decitabine in Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia - ClinicalTrials.gov (NCT04975919). Stand des Eintrags: 16.10.2023. [Zugriff: 18.12.2023]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04975919	A2
14	NCT04774393	M.D. Anderson Cancer Center (2021): 2020-1220 NCI-2021-00893 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) 2020-1220 (Other Identifier: M D Anderson Cancer Center) - Phase 1b/2 Study of Oral Decitabine/Cedazuridine (ASTX727) and Venetoclax in Combination With the Targeted Mutant IDH1 Inhibitor Ivosidenib or the Targeted Mutant IDH2 Inhibitor Enasidenib - ClinicalTrials.gov (NCT04774393). Stand des Eintrags: 13.09.2023. [Zugriff: 18.12.2023]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04774393	A2
15	NCT05883956	Otsuka Australia Pharmaceutical Pty Ltd (2023): 393-419-00041 - A Phase 3b, Randomized, Open-Label, Double Crossover Study Comparing Treatment Preference Between Oral Decitabine/Cedazuridine and Azacitidine in Adult Patients With IPSS R Intermediate Myelodysplastic Syndrome, Low Blast Acute Myeloid Leukemia, IPSS Intermediate-2 or High Risk Myelodysplastic Syndrome or Chronic Myelomonocytic Leukemia - ClinicalTrials.gov (NCT05883956). Stand des Eintrags: 01.11.2023. [Zugriff: 18.12.2023]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05883956	A3
16	NCT03813186	Astex Pharmaceuticals, Inc. (2019): ASTX727-04 - A Phase 1b Study to Evaluate the Effect of Food on Pharmacokinetics of ASTX727 (Cedazuridine and Decitabine) in Subjects With Myelodysplastic Syndromes or Acute Myeloid Leukemia - ClinicalTrials.gov (NCT03813186). Stand des Eintrags: 18.02.2020. [Zugriff: 18.12.2023]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03813186	A7
17	NCT05456269	Race Oncology Ltd (2022): RAC-006 - An Open-label Two Strata Study of Bisantrene in Combination With Cytarabine Arabinoside or Bisantrene in Combination With Oral Decitabine/Cedazuridine	A2

#	Identifier	Titel	Ausschlussgrund
		for the Treatment of Acute Myeloid Leukemia Patients With Extramedullary Disease - ClinicalTrials.gov (NCT05456269). Stand des Eintrags: 03.10.2023. [Zugriff: 18.12.2023]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05456269	
18	NCT05799079	Sanjay Mohan (2023): VICCHEM2163 - Phase 2 Study of Decitabine and Cedazuridine in Combination With Venetoclax for AML Relapse After Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation - ClinicalTrials.gov (NCT05799079). Stand des Eintrags: 18.11.2023. [Zugriff: 18.12.2023]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05799079	A2
19	NCT05007873	M.D. Anderson Cancer Center (2021): 2021-0271 NCI-2021-08486 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) 2021-0271 (Other Identifier: M D Anderson Cancer Center) - Phase II Study Assessing Safety and Clinical Activity of the Combination of ASTX727 With Dasatinib in Patients With Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase (CML-CP) - ClinicalTrials.gov (NCT05007873). Stand des Eintrags: 27.10.2023. [Zugriff: 18.12.2023]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05007873	A2
20	NCT04953897	Astex Pharmaceuticals, Inc. (2021): ASTX727-17 - A Phase 1b, Open-label, Parallel Group, Multiple-dose Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Oral Decitabine and Cedazuridine (ASTX727) in Cancer Patients With Severe Renal Impairment and Cancer Patients With Normal Renal Function - ClinicalTrials.gov (NCT04953897). Stand des Eintrags: 03.07.2023. [Zugriff: 18.12.2023]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04953897	A2
21	NCT04953910	Astex Pharmaceuticals, Inc. (2021): ASTX727-18 - A Phase 1b, Open-label, Parallel Group, Multiple-dose Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Oral Decitabine and Cedazuridine (ASTX727) in Cancer Patients With Moderate and Severe Hepatic Impairment - ClinicalTrials.gov (NCT04953910). Stand des Eintrags: 01.09.2023. [Zugriff: 18.12.2023]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04953910	A2
22	NCT04093570	Astex Pharmaceuticals, Inc. (2019): ASTX727-06 2018-003942-18 (EudraCT Number) - An Open-Label, Multicenter, Extension Study for Participants Who Participated in Prior Clinical Studies of ASTX727 (Standard Dose), With a Food Effect Substudy at Select Study Centers - ClinicalTrials.gov (NCT04093570). Stand des Eintrags: 04.08.2023. [Zugriff: 18.12.2023]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04093570	A7
23	NCT05010772	M.D. Anderson Cancer Center (2021): 2021-0237 NCI-2021-08496 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) 2021-0237 (Other Identifier: M D Anderson Cancer Center) - Oral Decitabine-Based Maintenance Therapy in Patients With AML in Remission - ClinicalTrials.gov (NCT05010772). Stand des Eintrags: 27.10.2023. [Zugriff: 18.12.2023]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05010772	A7
24	NCT04980404	Massachusetts General Hospital (2021): 21-214 - A Phase Ib Study of Oral Decitabine/Cedazuridine as Maintenance Therapy	A1

#	Identifier	Titel	Ausschlussgrund
		Following Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation for Patients With Myeloid Neoplasms - ClinicalTrials.gov (NCT04980404). Stand des Eintrags: 27.10.2023. [Zugriff: 18.12.2023]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04980404	
25	NCT02649790	Karyopharm Therapeutics Inc (2016): KCP-8602-801 - A Phase 1/2 Open-Label Study of the Safety, Tolerability and Efficacy of the Selective Inhibitor of Nuclear Export (SINE) Compound Eltanexor (KPT-8602) in Patients With Newly Diagnosed and Relapsed/Refractory Cancer Indications - ClinicalTrials.gov (NCT02649790). Stand des Eintrags: 31.08.2023. [Zugriff: 18.12.2023]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02649790	A2
26	NCT03613532	Jacqueline Garcia, MD (2018): 18-283 - A Phase 1 Study of Adding Venetoclax to a Reduced Intensity Conditioning Regimen and to Maintenance in Combination With a Hypomethylating Agent After Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation for Patients With High Risk AML, MDS, and MDS/MPN Overlap Syndromes - ClinicalTrials.gov (NCT03613532). Stand des Eintrags: 29.03.2023. [Zugriff: 18.12.2023]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03613532	A1
27	NCT05918055	National Cancer Institute (NCI) (2023): 10001541 001541-C - A Phase I/II Trial of Eltanexor (KPT-8602) With Inqovi (Decitabine-Cedazuridine) in High-Risk Myelodysplastic Syndromes - ClinicalTrials.gov (NCT05918055). Stand des Eintrags: 18.11.2023. [Zugriff: 18.12.2023]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05918055	A2
28	NCT04655755	M.D. Anderson Cancer Center (2020): 2020-0129 NCI-2020-09915 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) 2020-0129 (Other Identifier: M D Anderson Cancer Center) - A Phase I/II Study of Venetoclax in Combination With ASTX727 (Cedazuridine/Decitabine) in Treatment-Naïve High-Risk Myelodysplastic Syndrome (MDS) or Chronic Myelomonocytic Leukemia (CMML) - ClinicalTrials.gov (NCT04655755). Stand des Eintrags: 08.12.2023. [Zugriff: 18.12.2023]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04655755	A2
29	NCT02103478	Astex Pharmaceuticals, Inc. (2014): ASTX727-01 - A Phase1-2 Pharmacokinetic Guided Dose-Escalation and Dose-Confirmation Study of ASTX727, a Combination of the Oral Cytidine Deaminase Inhibitor (CDAi) E7727 With Oral Decitabine in Subjects With Myelodysplastic Syndromes (MDS) - ClinicalTrials.gov (NCT02103478). Stand des Eintrags: 23.12.2020. [Zugriff: 18.12.2023]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02103478	A1
30	NCT06091267	Otsuka Beijing Research Institute (2023): 393-403-00072 - An Open-label, Crossover, Pharmacokinetic and Efficacy Bridging Study of Oral ASTX727 Versus IV Decitabine in Chinese Subjects With Myelodysplastic Syndromes - ClinicalTrials.gov (NCT06091267). Stand des Eintrags: 24.10.2023. [Zugriff: 18.12.2023]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT06091267	A1

#	Identifier	Titel	Ausschlussgrund
31	NCT04985656	Takeda (2021): Pevonedistat-2003 - A Phase 2, Open-Label Study of Intravenous Pevonedistat in Combination With Oral Decitabine and Cedazuridine in Adult Patients With Higher-Risk Myelodysplastic Syndromes - ClinicalTrials.gov (NCT04985656). Stand des Eintrags: 29.09.2021. [Zugriff: 18.12.2023]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04985656	A1
32	NCT05600894	National Cancer Institute (NCI) (2022): NCI-2022-08797 NCI-2022-08797 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) 10538 (Other Identifier: Yale University Cancer Center LAO) 10538 (Other Identifier: CTEP) UM1CA186689 (U.S. NIH Grant/Contract) - Venetoclax in Combination With ASTX727, an All-ORal Therapy for Chronic Myelomonocytic Leukemia and Other MDS/MPN With Excess Blasts (VICTORY-MDS/MPN): a Randomized, Phase 2 Trial - ClinicalTrials.gov (NCT05600894). Stand des Eintrags: 12.12.2023. [Zugriff: 18.12.2023]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05600894	A1
33	NCT05201066	Novartis Pharmaceuticals (2022): CMBG453B12206B - An Open-label, Multicenter, Roll-over Study for Patients Who Have Completed a Prior Novartis-sponsored Sabatolimab (MBG453) Study and Are Judged by the Investigator to Benefit From Continued Treatment With Sabatolimab. - ClinicalTrials.gov (NCT05201066). Stand des Eintrags: 23.06.2023. [Zugriff: 18.12.2023]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05201066	A1
EU-CTR			
34	2020-004772-18	Astex Pharmaceuticals, Inc. (2022): ASTX727-07 - A Single-Arm, Open-Label Pharmacokinetic, Safety, and Efficacy Study of ASTX727 in Combination with Venetoclax in Adult Patients with Acute Myeloid Leukemia - EU-CTR (2020-004772-18). [Zugriff: 18.12.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004772-18	A2
35	2018-003942-18	Astex Pharmaceuticals, Inc. (2022): ASTX727-06 - An Open-Label, Multicenter, Extension Study for Subjects Who Participated in Prior Clinical Studies of ASTX727 (Standard Dose), With a Food Effect Substudy at Select Study Centers - EU-CTR (2018-003942-18). [Zugriff: 18.12.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003942-18	A7
36	2018-003395-12	Astex Pharmaceuticals, Inc. (2019): ASTX727-02 - A Phase 3, Randomized, Open-Label, Crossover Study of ASTX727 (Cedazuridine and Decitabine Fixed-Dose Combination) versus IV Decitabine in Subjects with Myelodysplastic Syndromes (MDS), Chronic Myelomonocytic Leukemia (CMML), and Acute Myeloid Leukemia (AML) - EU-CTR (2018-003395-12). [Zugriff: 18.12.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003395-12	A2
37	2019-003685-40	Groupe Francophone des Myélodysplasies (GFM) (2020): A Phase II Prospective Study "GFM-DACORAL-DLI" ASTX727 and Donor Lymphocyte Infusions After Allogeneic Stem Cell	A1

#	Identifier	Titel	Ausschlussgrund
		Transplantation in Very High Risk MDS or AML Patients - EU-CTR (2019-003685-40). [Zugriff: 18.12.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003685-40	
38	2019-003281-40	Astex Pharmaceuticals, Inc. (2021): ASTX727-03 - A Randomized, Open-Label, Phase 1-2 Study of ASTX727 Low Dose (ASTX727 LD) Extended Schedule in Subjects with Lower Risk (IPSS Low or Intermediate-1) Myelodysplastic Syndromes (MDS) - EU-CTR (2019-003281-40). [Zugriff: 18.12.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003281-40	A1
39	2022-001076-34	Theradex (Europe) Ltd. (2022): ABNL-MARRO-001 - The ABNL-MARRO 001 Study: A Phase 1/2 Study of Active Myeloid Target Compound Combinations in MDS/MPN Overlap Syndromes - EU-CTR (2022-001076-34). [Zugriff: 18.12.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-001076-34	A1
40	2021-003810-38	KARYOPHARM THERAPEUTICS, INC. (2022): KCP-8602-801 - Phase 1/2 Open-Label Study of the Safety, Tolerability and Efficacy of the Selective Inhibitor of Nuclear Export (SINE) Compound Eltanexor (KPT-8602) in Patients with Newly Diagnosed and Relapsed/Refractory Cancer Indications - EU-CTR (2021-003810-38). [Zugriff: 18.12.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-003810-38	A1
ICTRP			
41	NCT06113289	M.D. Anderson Cancer Center (2023): NCI-2023-09243 2022-0840 - A Phase 1B/2A Trial of Combination of ASTX727 With ASTX029 in Acute Myeloid Leukemia - WHO ICTRP (NCT06113289). Stand des Eintrags: 06.11.2023. [Zugriff: 18.12.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06113289	A2
42	NCT05883956	Otsuka Australia Pharmaceutical Pty Ltd (2023): 393-419-00041 - A Phase 3b, Randomized, Open-Label, Double Crossover Study Comparing Treatment Preference Between Oral Decitabine/Cedazuridine and Azacitidine in Adult Patients With IPSS R Intermediate Myelodysplastic Syndrome, Low Blast Acute Myeloid Leukemia, IPSS Intermediate-2 or High Risk Myelodysplastic Syndrome or Chronic Myelomonocytic Leukemia - WHO ICTRP (NCT05883956). Stand des Eintrags: 01.11.2023. [Zugriff: 18.12.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05883956	A3
43	NCT05799079	Sanjay Mohan (2023): VICCHEM2163 - Phase 2 Study of Decitabine and Cedazuridine in Combination With Venetoclax for AML Relapse After Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation - WHO ICTRP (NCT05799079). Stand des Eintrags: 02.11.2023. [Zugriff: 18.12.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05799079	A2
44	NCT05636514	Clinical Hub for Interventional Research (CHOIR) (2022): 22-M-002 - A Phase I Study of Oral Decitabine and Cedazuridine (ASTX727) In Combination With Defactinib (VS-6063) as	A2

#	Identifier	Titel	Ausschlussgrund
		Therapy of Myelodysplastic Syndromes and Low-blast Acute Myeloid Leukaemia - WHO ICTRP (NCT05636514). Stand des Eintrags: 02.01.2023. [Zugriff: 18.12.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05636514	
45	ACTRN12622001302741	Australasian Leukaemia and Lymphoma Group (ALLG) (2022): ALLG: MDS05/D2 - MDS05/D2 - A multicentre phase Ib/II open label randomized platform design study to determine the safety and efficacy of SRA515 and ASTX727 for treatment of intermediate and high risk Myelodysplastic Syndrome (MDS). - WHO ICTRP (ACTRN12622001302741). Stand des Eintrags: 01.10.2022. [Zugriff: 18.12.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12622001302741	A1
46	NCT05456269	Race Oncology Ltd (2022): RAC-006 - An Open-label Two Strata Study of Bisantrene in Combination With Cytarabine Arabinoside or Bisantrene in Combination With Oral Decitabine/Cedazuridine for the Treatment of Acute Myeloid Leukemia Patients With Extramedullary Disease - WHO ICTRP (NCT05456269). Stand des Eintrags: 09.10.2023. [Zugriff: 18.12.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05456269	A2
47	NCT05396859	OHSU Knight Cancer Institute (2022): NCI-2022-02156 STUDY00023205 - A Phase I Study of Entrectinib in Combination With ASTX727 (35 mg Decitabine and 100 mg Cedazuridine) in Patients With Relapsed/Refractory TP53 Mutated Acute Myeloid Leukemia (AML) - WHO ICTRP (NCT05396859). Stand des Eintrags: 07.08.2023. [Zugriff: 18.12.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05396859	A2
48	NCT05360160	M.D. Anderson Cancer Center (2022): 2021-1059 NCI-2022-03312 - A Phase I-II Study Investigating the All Oral Combination of the Menin Inhibitor SNDX-5613 With Decitabine/Cedazuridine (ASTX727) and Venetoclax in Acute Myeloid Leukemia (SAVE) - WHO ICTRP (NCT05360160). Stand des Eintrags: 01.10.2023. [Zugriff: 18.12.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05360160	A2
49	2018-003942-18	Astex Pharmaceuticals, Inc. (2021): NCT04093570 2018-003942-18-SK ASTX727-06 - An Open-Label, Multicenter, Extension Study for Subjects Who Participated in Prior Clinical Studies of ASTX727 (Standard Dose) - WHO ICTRP (2018-003942-18). Stand des Eintrags: 06.12.2021. [Zugriff: 18.12.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003942-18-ES	A7
50	NCT05010772	M.D. Anderson Cancer Center (2021): NCI-2021-08496 2021-0237 - Oral Decitabine-Based Maintenance Therapy in Patients With AML in Remission - WHO ICTRP (NCT05010772). Stand des Eintrags: 06.11.2023. [Zugriff: 18.12.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05010772	A7
51	NCT05007873	M.D. Anderson Cancer Center (2021): NCI-2021-08486 2021-0271 - Phase II Study Assessing Safety and Clinical Activity of the Combination of ASTX727 With Dasatinib in Patients With Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase	A2

#	Identifizier	Titel	Ausschlussgrund
		(CML-CP) - WHO ICTRP (NCT05007873). Stand des Eintrags: 06.11.2023. [Zugriff: 18.12.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05007873	
52	2018-003942-18	Astex Pharmaceuticals, Inc. (2021): ASTX727-06 NCT04093570 2018-003942-18-SK - An Open-Label, Multicenter, Extension Study for Subjects Who Participated in Prior Clinical Studies of ASTX727 (Standard Dose) - WHO ICTRP (2018-003942-18). Stand des Eintrags: 02.03.2022. [Zugriff: 18.12.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003942-18-BG	A7
53	NCT05010122	M.D. Anderson Cancer Center (2021): NCI-2021-06095 2021-0082 - A Phase I/II Study of ASTX727, Venetoclax, and Gilteritinib for Patients With Acute Myeloid Leukemia or High-Risk Myelodysplastic Syndrome With an Activating FLT3 Mutation - WHO ICTRP (NCT05010122). Stand des Eintrags: 02.10.2023. [Zugriff: 18.12.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05010122	A2
54	NCT04980404	Massachusetts General Hospital (2021): 21-214 - A Phase Ib Study of Oral Decitabine/Cedazuridine as Maintenance Therapy Following Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation for Patients With Myeloid Neoplasms - WHO ICTRP (NCT04980404). Stand des Eintrags: 06.11.2023. [Zugriff: 18.12.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04980404	A1
55	NCT04953897	Astex Pharmaceuticals, Inc. (2021): ASTX727-17 - A Phase 1b, Open-label, Parallel Group, Multiple-dose Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Oral Decitabine and Cedazuridine (ASTX727) in Cancer Patients With Severe Renal Impairment and Cancer Patients With Normal Renal Function - WHO ICTRP (NCT04953897). Stand des Eintrags: 01.07.2023. [Zugriff: 18.12.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04953897	A2
56	NCT04953910	Astex Pharmaceuticals, Inc. (2021): ASTX727-18 - A Phase 1b, Open-label, Parallel Group, Multiple-dose Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Oral Decitabine and Cedazuridine (ASTX727) in Cancer Patients With Moderate and Severe Hepatic Impairment - WHO ICTRP (NCT04953910). Stand des Eintrags: 01.09.2023. [Zugriff: 18.12.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04953910	A2
57	2018-003942-18	Astex Pharmaceuticals, Inc. (2021): ASTX727-06 NCT04093570 - An Open-Label, Multicenter, Extension Study for Subjects Who Participated in Prior Clinical Studies of ASTX727 (Standard Dose), With a Food Effect Substudy at Select Study Centers - WHO ICTRP (2018-003942-18). Stand des Eintrags: 02.04.2022. [Zugriff: 18.12.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003942-18-SK	A7
58	NCT04975919	M.D. Anderson Cancer Center (2021): NCI-2021-05744 2021-0248 - A Phase II Study of Venetoclax in Combination With 10-day Oral Decitabine in Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia - WHO ICTRP (NCT04975919). Stand des Eintrags:	A2

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Identifier	Titel	Ausschlussgrund
		02.10.2023. [Zugriff: 18.12.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04975919	
59	NCT04857645	Groupe Francophone des Myelodysplasies (2021): GFM-DACORAL-DLI - A Phase II Prospective Study "GFM-DACORAL-DLI" ASTX727 and Donor Lymphocyte Infusions After Allogeneic Stem Cell Transplantation in Very High Risk MDS or AML Patients - WHO ICTRP (NCT04857645). Stand des Eintrags: 02.09.2023. [Zugriff: 18.12.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04857645	A1
60	NCT04817241	National Cancer Institute (NCI) (2021): UM1CA186689 10417 NCI-2021-02246 VICCNCIHEM10417 - Clinical Evaluation of ASTX727 in Combination With Venetoclax All-Oral Therapy vs Standard of Care Cytarabine and Anthracycline Induction Chemotherapy for Younger FLT3WT Patients With ELN High-Risk Acute Myeloid Leukemia - WHO ICTRP (NCT04817241). Stand des Eintrags: 01.12.2023. [Zugriff: 18.12.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04817241	A2
61	NCT04774393	M.D. Anderson Cancer Center (2021): 2020-1220 NCI-2021-00893 - Phase 1b/2 Study of Oral Decitabine/Cedazuridine (ASTX727) and Venetoclax in Combination With the Targeted Mutant IDH1 Inhibitor Ivosidenib or the Targeted Mutant IDH2 Inhibitor Enasidenib - WHO ICTRP (NCT04774393). Stand des Eintrags: 02.09.2023. [Zugriff: 18.12.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04774393	A2
62	NCT04746235	M.D. Anderson Cancer Center (2021): NCI-2021-00112 2020-1007 - A Phase 2 Study of Venetoclax in Combination With ASTX727 in Patients With Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia, and Newly Diagnosed Elderly Patients With AML Who Are Not Candidates for Intensive Chemotherapy - WHO ICTRP (NCT04746235). Stand des Eintrags: 02.10.2023. [Zugriff: 18.12.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04746235	A2
63	NCT04657081	Astex Pharmaceuticals, Inc. (2020): ASTX727-07 - A Single-Arm, Open-Label Pharmacokinetic, Safety, and Efficacy Study of ASTX727 in Combination With Venetoclax in Adult Patients With Acute Myeloid Leukemia - WHO ICTRP (NCT04657081). Stand des Eintrags: 01.12.2023. [Zugriff: 18.12.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04657081	A2
64	2019-003685-40	Groupe Francophone des Myélodysplasies (GFM) (2020): GFM-DACORAL-DLI - ASTX727 AND DONOR LYMPHOCYTE INFUSIONS AFTER ALLOGENEIC STEM CELL TRANSPLANTATION IN VERY HIGH RISK MDS OR AML PATIENTS - WHO ICTRP (2019-003685-40). Stand des Eintrags: 05.01.2021. [Zugriff: 18.12.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-003685-40-FR	A1
65	2018-003395-12	Astex Pharmaceuticals, Inc. (2019): 2018-003395-12-ES 116145 ASTX727-02 - A Phase 3, Randomized, Open-Label, Crossover Study of ASTX727 (Cedazuridine and Decitabine Fixed-Dose Combination) versus IV Decitabine in Subjects with Myelodysplastic Syndromes (MDS), Chronic Myelomonocytic	A2

#	Identifizier	Titel	Ausschlussgrund
		Leukemia (CMML), and Acute Myeloid Leukemia (AML) - WHO ICTRP (2018-003395-12). Stand des Eintrags: 01.03.2020. [Zugriff: 18.12.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003395-12-CZ	
66	2018-003395-12	Astex Pharmaceuticals, Inc. (2019): ASTX727-02 116145 2018-003395-12-ES - A Phase 3, Randomized, Open-Label, Crossover Study of ASTX727 (Cedazuridine and Decitabine Fixed-Dose Combination) versus IV Decitabine in Subjects with Myelodysplastic Syndromes (MDS), Chronic Myelomonocytic Leukemia (CMML), and Acute Myeloid Leukemia (AML) - WHO ICTRP (2018-003395-12). Stand des Eintrags: 02.09.2020. [Zugriff: 18.12.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003395-12-GB	A2
67	NCT04155580	Astex Pharmaceuticals, Inc. (2019): ASTX660-02 - A Phase 1, Parallel, Open-Label Study of the Safety and Tolerability, Pharmacokinetics, and Antileukemic Activity of ASTX660 as a Single Agent and in Combination With ASTX727 in Subjects With Relapsed/Refractory (R/R) Acute Myeloid Leukemia (AML) - WHO ICTRP (NCT04155580). Stand des Eintrags: 02.02.2023. [Zugriff: 18.12.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04155580	A2
68	NCT04093570	Astex Pharmaceuticals, Inc. (2019): 2018-003942-18 ASTX727-06 - An Open-Label, Multicenter, Extension Study for Participants Who Participated in Prior Clinical Studies of ASTX727 (Standard Dose), With a Food Effect Substudy at Select Study Centers - WHO ICTRP (NCT04093570). Stand des Eintrags: 02.08.2023. [Zugriff: 18.12.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04093570	A7
69	NCT04013880	Vanderbilt-Ingram Cancer Center (2019): NCI-2019-04103 VICC HEM 18165 - A Phase IB/II Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Efficacy of ASTX727 and FT-2102 in IDH1-Mutated Myelodysplastic Syndrome or Acute Myeloid Leukemia - WHO ICTRP (NCT04013880). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 18.12.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04013880	A2
70	2018-003395-12	Astex Pharmaceuticals, Inc. (2019): 116145 ASTX727-02 - A Phase 3, Randomized, Open-Label, Crossover Study of ASTX727 (Cedazuridine and Decitabine Fixed-Dose Combination) versus IV Decitabine in Subjects with Myelodysplastic Syndromes (MDS), Chronic Myelomonocytic Leukemia (CMML), and Acute Myeloid Leukemia (AML) - WHO ICTRP (2018-003395-12). Stand des Eintrags: 01.12.2019. [Zugriff: 18.12.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003395-12-ES	A2
71	NCT03813186	Astex Pharmaceuticals, Inc. (2019): ASTX727-04 - A Phase 1b Study to Evaluate the Effect of Food on Pharmacokinetics of ASTX727 (Cedazuridine and Decitabine) in Subjects With Myelodysplastic Syndromes or Acute Myeloid Leukemia - WHO ICTRP (NCT03813186). Stand des Eintrags: 01.12.2020.	A7

#	Identifier	Titel	Ausschlussgrund
		[Zugriff: 18.12.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03813186	
72	NCT03613532	Jacqueline Garcia, MD (2018): 18-283 - A Phase 1 Study of Adding Venetoclax to a Reduced Intensity Conditioning Regimen and to Maintenance in Combination With a Hypomethylating Agent After Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation for Patients With High Risk AML, MDS, and MDS/MPN Overlap Syndromes - WHO ICTRP (NCT03613532). Stand des Eintrags: 01.04.2023. [Zugriff: 18.12.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03613532	A1
73	NCT03306264	Astex Pharmaceuticals, Inc. (2017): ASTX727-02 - A Phase 3, Randomized, Open-Label, Crossover Study of ASTX727 (Cedazuridine and Decitabine Fixed-Dose Combination) Versus IV Decitabine in Subjects With Myelodysplastic Syndromes (MDS), Chronic Myelomonocytic Leukemia (CMML), and Acute Myeloid Leukemia (AML) - WHO ICTRP (NCT03306264). Stand des Eintrags: 01.09.2023. [Zugriff: 18.12.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03306264	A2
74	NCT02649790	Karyopharm Therapeutics Inc (2016): KCP-8602-801 - A Phase 1/2 Open-Label Study of the Safety, Tolerability and Efficacy of the Selective Inhibitor of Nuclear Export (SINE) Compound Eltanexor (KPT-8602) in Patients With Newly Diagnosed and Relapsed/Refractory Cancer Indications - WHO ICTRP (NCT02649790). Stand des Eintrags: 01.09.2023. [Zugriff: 18.12.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02649790	A2

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren UntersuchungenTabelle 4-90 (Anhang): Ausgeschlossene Studien aus der Suche nach weiteren Untersuchungen in *ClinicalTrials.gov*, EU-CTR und WHO-ICTRP

#	Identifier	Titel	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov			
1	NCT05360160	M.D. Anderson Cancer Center (2022): 2021-1059 NCI-2022-03312 (Other Identifier: NCI-CTR-CTRP-Clinical Trial Reporting Registry) - A Phase I-II Study Investigating the All Oral Combination of the Menin Inhibitor SNDX-5613 With	A2

#	Identifier	Titel	Ausschlussgrund
		Decitabine/Cedazuridine (ASTX727) and Venetoclax in Acute Myeloid Leukemia (SAVE) - ClinicalTrials.gov (NCT05360160). Stand des Eintrags: 06.10.2023. [Zugriff: 18.12.2023]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05360160	
2	NCT04657081	Astex Pharmaceuticals, Inc. (2020): ASTX727-07 - A Single-Arm, Open-Label Pharmacokinetic, Safety, and Efficacy Study of ASTX727 in Combination With Venetoclax in Adult Patients With Acute Myeloid Leukemia - ClinicalTrials.gov (NCT04657081). Stand des Eintrags: 01.12.2023. [Zugriff: 18.12.2023]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04657081	A2
3	NCT04155580	Astex Pharmaceuticals, Inc. (2019): ASTX660-02 - A Phase 1, Parallel, Open-Label Study of the Safety and Tolerability, Pharmacokinetics, and Antileukemic Activity of ASTX660 as a Single Agent and in Combination With ASTX727 in Subjects With Relapsed/Refractory (R/R) Acute Myeloid Leukemia (AML) - ClinicalTrials.gov (NCT04155580). Stand des Eintrags: 21.02.2023. [Zugriff: 18.12.2023]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04155580	A2
4	NCT04817241	National Cancer Institute (NCI) (2021): NCI-2021-02246 NCI-2021-02246 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) VICCNCIHEM10417 10417 (Other Identifier: Yale University Cancer Center LAO) 10417 (Other Identifier: CTEP) UM1CA186689 (U.S. NIH Grant/Contract) - Clinical Evaluation of ASTX727 in Combination With Venetoclax All-Oral Therapy vs Standard of Care Cytarabine and Anthracycline Induction Chemotherapy for Younger FLT3WT Patients With ELN High-Risk Acute Myeloid Leukemia - ClinicalTrials.gov (NCT04817241). Stand des Eintrags: 30.11.2023. [Zugriff: 18.12.2023]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04817241	A2
5	NCT05396859	OHSU Knight Cancer Institute (2022): STUDY00023205 NCI-2022-02156 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) STUDY00023205 (Other Identifier: OHSU Knight Cancer Institute) - A Phase I Study of Entrectinib in Combination With ASTX727 (35 mg Decitabine and 100 mg Cedazuridine) in Patients With Relapsed/Refractory TP53 Mutated Acute Myeloid Leukemia (AML) - ClinicalTrials.gov (NCT05396859). Stand des Eintrags: 27.07.2023. [Zugriff: 18.12.2023]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05396859	A2
6	NCT04746235	M.D. Anderson Cancer Center (2021): 2020-1007 NCI-2021-00112 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) 2020-1007 (Other Identifier: M D Anderson Cancer Center) - A Phase 2 Study of Venetoclax in Combination With ASTX727 in Patients With Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia, and Newly Diagnosed Elderly Patients With AML Who Are Not Candidates for Intensive Chemotherapy - ClinicalTrials.gov (NCT04746235). Stand des Eintrags: 16.10.2023. [Zugriff: 18.12.2023]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04746235	A2
7	NCT06113289	M.D. Anderson Cancer Center (2023): 2022-0840 NCI-2023-09243 (Other Identifier: NCI-CTRP Clinical Trials Registry) - A	A2

#	Identifier	Titel	Ausschlussgrund
		Phase 1B/2A Trial of Combination of ASTX727 With ASTX029 in Acute Myeloid Leukemia - ClinicalTrials.gov (NCT06113289). Stand des Eintrags: 02.11.2023. [Zugriff: 18.12.2023]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT06113289	
8	NCT04857645	Groupe Francophone des Myelodysplasies (2021): GFM-DACORAL-DLI - A Phase II Prospective Study "GFM-DACORAL-DLI" ASTX727 and Donor Lymphocyte Infusions After Allogeneic Stem Cell Transplantation in Very High Risk MDS or AML Patients - ClinicalTrials.gov (NCT04857645). Stand des Eintrags: 13.09.2023. [Zugriff: 18.12.2023]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04857645	A1
9	NCT05636514	Clinical Hub for Interventional Research (CHOIR) (2022): 22-M-002 - A Phase I Study of Oral Decitabine and Cedazuridine (ASTX727) In Combination With Defactinib (VS-6063) as Therapy of Myelodysplastic Syndromes and Low-blast Acute Myeloid Leukaemia - ClinicalTrials.gov (NCT05636514). Stand des Eintrags: 13.01.2023. [Zugriff: 18.12.2023]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05636514	A2
10	NCT04013880	Vanderbilt-Ingram Cancer Center (2019): VICC HEM 18165 NCI-2019-04103 (Registry Identifier: NCI, Clinical Trials Reporting Program) - A Phase IB/II Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Efficacy of ASTX727 and FT-2102 in IDH1-Mutated Myelodysplastic Syndrome or Acute Myeloid Leukemia - ClinicalTrials.gov (NCT04013880). Stand des Eintrags: 07.07.2020. [Zugriff: 18.12.2023]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04013880	A2
11	NCT05010122	M.D. Anderson Cancer Center (2021): 2021-0082 NCI-2021-06095 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) 2021-0082 (Other Identifier: M D Anderson Cancer Center) - A Phase I/II Study of ASTX727, Venetoclax, and Gilteritinib for Patients With Acute Myeloid Leukemia or High-Risk Myelodysplastic Syndrome With an Activating FLT3 Mutation - ClinicalTrials.gov (NCT05010122). Stand des Eintrags: 16.10.2023. [Zugriff: 18.12.2023]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05010122	A2
12	NCT04975919	M.D. Anderson Cancer Center (2021): 2021-0248 NCI-2021-05744 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) 2021-0248 (Other Identifier: M D Anderson Cancer Center) - A Phase II Study of Venetoclax in Combination With 10-day Oral Decitabine in Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia - ClinicalTrials.gov (NCT04975919). Stand des Eintrags: 16.10.2023. [Zugriff: 18.12.2023]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04975919	A2
13	NCT04774393	M.D. Anderson Cancer Center (2021): 2020-1220 NCI-2021-00893 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) 2020-1220 (Other Identifier: M D Anderson Cancer Center) - Phase 1b/2 Study of Oral Decitabine/Cedazuridine (ASTX727) and Venetoclax in Combination With the Targeted Mutant IDH1 Inhibitor Ivosidenib or the Targeted Mutant IDH2 Inhibitor Enasidenib - ClinicalTrials.gov (NCT04774393). Stand des Eintrags: 13.09.2023. [Zugriff: 18.12.2023]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04774393	A2

#	Identifier	Titel	Ausschlussgrund
14	NCT05883956	Otsuka Australia Pharmaceutical Pty Ltd (2023): 393-419-00041 - A Phase 3b, Randomized, Open-Label, Double Crossover Study Comparing Treatment Preference Between Oral Decitabine/Cedazuridine and Azacitidine in Adult Patients With IPSS R Intermediate Myelodysplastic Syndrome, Low Blast Acute Myeloid Leukemia, IPSS Intermediate-2 or High Risk Myelodysplastic Syndrome or Chronic Myelomonocytic Leukemia - ClinicalTrials.gov (NCT05883956). Stand des Eintrags: 01.11.2023. [Zugriff: 18.12.2023]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05883956	A3
15	NCT03813186	Astex Pharmaceuticals, Inc. (2019): ASTX727-04 - A Phase 1b Study to Evaluate the Effect of Food on Pharmacokinetics of ASTX727 (Cedazuridine and Decitabine) in Subjects With Myelodysplastic Syndromes or Acute Myeloid Leukemia - ClinicalTrials.gov (NCT03813186). Stand des Eintrags: 18.02.2020. [Zugriff: 18.12.2023]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03813186	A7
16	NCT05456269	Race Oncology Ltd (2022): RAC-006 - An Open-label Two Strata Study of Bisantrene in Combination With Cytarabine Arabinoside or Bisantrene in Combination With Oral Decitabine/Cedazuridine for the Treatment of Acute Myeloid Leukemia Patients With Extramedullary Disease - ClinicalTrials.gov (NCT05456269). Stand des Eintrags: 03.10.2023. [Zugriff: 18.12.2023]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05456269	A2
17	NCT05799079	Sanjay Mohan (2023): VICCHEM2163 - Phase 2 Study of Decitabine and Cedazuridine in Combination With Venetoclax for AML Relapse After Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation - ClinicalTrials.gov (NCT05799079). Stand des Eintrags: 18.11.2023. [Zugriff: 18.12.2023]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05799079	A2
18	NCT05007873	M.D. Anderson Cancer Center (2021): 2021-0271 NCI-2021-08486 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) 2021-0271 (Other Identifier: M D Anderson Cancer Center) - Phase II Study Assessing Safety and Clinical Activity of the Combination of ASTX727 With Dasatinib in Patients With Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase (CML-CP) - ClinicalTrials.gov (NCT05007873). Stand des Eintrags: 27.10.2023. [Zugriff: 18.12.2023]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05007873	A2
19	NCT04953897	Astex Pharmaceuticals, Inc. (2021): ASTX727-17 - A Phase 1b, Open-label, Parallel Group, Multiple-dose Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Oral Decitabine and Cedazuridine (ASTX727) in Cancer Patients With Severe Renal Impairment and Cancer Patients With Normal Renal Function - ClinicalTrials.gov (NCT04953897). Stand des Eintrags: 03.07.2023. [Zugriff: 18.12.2023]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04953897	A2
20	NCT04953910	Astex Pharmaceuticals, Inc. (2021): ASTX727-18 - A Phase 1b, Open-label, Parallel Group, Multiple-dose Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Oral Decitabine and Cedazuridine (ASTX727) in Cancer Patients With Moderate and Severe Hepatic Impairment - ClinicalTrials.gov (NCT04953910).	A2

#	Identifier	Titel	Ausschlussgrund
		Stand des Eintrags: 01.09.2023. [Zugriff: 18.12.2023]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04953910	
21	NCT04093570	Astex Pharmaceuticals, Inc. (2019): ASTX727-06 2018-003942-18 (EudraCT Number) - An Open-Label, Multicenter, Extension Study for Participants Who Participated in Prior Clinical Studies of ASTX727 (Standard Dose), With a Food Effect Substudy at Select Study Centers - ClinicalTrials.gov (NCT04093570). Stand des Eintrags: 04.08.2023. [Zugriff: 18.12.2023]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04093570	A7
22	NCT05010772	M.D. Anderson Cancer Center (2021): 2021-0237 NCI-2021-08496 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) 2021-0237 (Other Identifier: M D Anderson Cancer Center) - Oral Decitabine-Based Maintenance Therapy in Patients With AML in Remission - ClinicalTrials.gov (NCT05010772). Stand des Eintrags: 27.10.2023. [Zugriff: 18.12.2023]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05010772	A7
23	NCT04980404	Massachusetts General Hospital (2021): 21-214 - A Phase Ib Study of Oral Decitabine/Cedazuridine as Maintenance Therapy Following Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation for Patients With Myeloid Neoplasms - ClinicalTrials.gov (NCT04980404). Stand des Eintrags: 27.10.2023. [Zugriff: 18.12.2023]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04980404	A1
24	NCT02649790	Karyopharm Therapeutics Inc (2016): KCP-8602-801 - A Phase 1/2 Open-Label Study of the Safety, Tolerability and Efficacy of the Selective Inhibitor of Nuclear Export (SINE) Compound Eltanexor (KPT-8602) in Patients With Newly Diagnosed and Relapsed/Refractory Cancer Indications - ClinicalTrials.gov (NCT02649790). Stand des Eintrags: 31.08.2023. [Zugriff: 18.12.2023]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02649790	A2
25	NCT03613532	Jacqueline Garcia, MD (2018): 18-283 - A Phase 1 Study of Adding Venetoclax to a Reduced Intensity Conditioning Regimen and to Maintenance in Combination With a Hypomethylating Agent After Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation for Patients With High Risk AML, MDS, and MDS/MPN Overlap Syndromes - ClinicalTrials.gov (NCT03613532). Stand des Eintrags: 29.03.2023. [Zugriff: 18.12.2023]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03613532	A1
26	NCT05918055	National Cancer Institute (NCI) (2023): 10001541 001541-C - A Phase I/II Trial of Eltanexor (KPT-8602) With Inqovi (Decitabine-Cedazuridine) in High-Risk Myelodysplastic Syndromes - ClinicalTrials.gov (NCT05918055). Stand des Eintrags: 18.11.2023. [Zugriff: 18.12.2023]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05918055	A2
27	NCT04655755	M.D. Anderson Cancer Center (2020): 2020-0129 NCI-2020-09915 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) 2020-0129 (Other Identifier: M D Anderson Cancer Center) - A Phase I/II Study of Venetoclax in Combination With ASTX727 (Cedazuridine/Decitabine) in Treatment-Naïve High-	A2

#	Identifier	Titel	Ausschlussgrund
		Risk Myelodysplastic Syndrome (MDS) or Chronic Myelomonocytic Leukemia (CMML) - ClinicalTrials.gov (NCT04655755). Stand des Eintrags: 08.12.2023. [Zugriff: 18.12.2023]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04655755	
28	NCT02103478	Astex Pharmaceuticals, Inc. (2014): ASTX727-01 - A Phase1-2 Pharmacokinetic Guided Dose-Escalation and Dose-Confirmation Study of ASTX727, a Combination of the Oral Cytidine Deaminase Inhibitor (CDAi) E7727 With Oral Decitabine in Subjects With Myelodysplastic Syndromes (MDS) - ClinicalTrials.gov (NCT02103478). Stand des Eintrags: 23.12.2020. [Zugriff: 18.12.2023]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02103478	A1
29	NCT06091267	Otsuka Beijing Research Institute (2023): 393-403-00072 - An Open-label, Crossover, Pharmacokinetic and Efficacy Bridging Study of Oral ASTX727 Versus IV Decitabine in Chinese Subjects With Myelodysplastic Syndromes - ClinicalTrials.gov (NCT06091267). Stand des Eintrags: 24.10.2023. [Zugriff: 18.12.2023]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT06091267	A1
30	NCT04985656	Takeda (2021): Pevonedistat-2003 - A Phase 2, Open-Label Study of Intravenous Pevonedistat in Combination With Oral Decitabine and Cedazuridine in Adult Patients With Higher-Risk Myelodysplastic Syndromes - ClinicalTrials.gov (NCT04985656). Stand des Eintrags: 29.09.2021. [Zugriff: 18.12.2023]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04985656	A1
31	NCT05600894	National Cancer Institute (NCI) (2022): NCI-2022-08797 NCI-2022-08797 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) 10538 (Other Identifier: Yale University Cancer Center LAO) 10538 (Other Identifier: CTEP) UM1CA186689 (U.S. NIH Grant/Contract) - Venetoclax in Combination With ASTX727, an All-ORal Therapy for Chronic Myelomonocytic Leukemia and Other MDS/MPN With Excess Blasts (VICTORY-MDS/MPN): a Randomized, Phase 2 Trial - ClinicalTrials.gov (NCT05600894). Stand des Eintrags: 12.12.2023. [Zugriff: 18.12.2023]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05600894	A1
32	NCT05201066	Novartis Pharmaceuticals (2022): CMBG453B12206B - An Open-label, Multicenter, Roll-over Study for Patients Who Have Completed a Prior Novartis-sponsored Sabatolimab (MBG453) Study and Are Judged by the Investigator to Benefit From Continued Treatment With Sabatolimab. - ClinicalTrials.gov (NCT05201066). Stand des Eintrags: 23.06.2023. [Zugriff: 18.12.2023]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05201066	A1
EU-CTR			
33	2020-004772-18	Astex Pharmaceuticals, Inc. (2022): ASTX727-07 - A Single-Arm, Open-Label Pharmacokinetic, Safety, and Efficacy Study of ASTX727 in Combination with Venetoclax in Adult Patients with Acute Myeloid Leukemia - EU-CTR (2020-004772-18). [Zugriff:	A2

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Identifier	Titel	Ausschlussgrund
		18.12.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004772-18	
34	2018-003942-18	Astex Pharmaceuticals, Inc. (2022): ASTX727-06 - An Open-Label, Multicenter, Extension Study for Subjects Who Participated in Prior Clinical Studies of ASTX727 (Standard Dose), With a Food Effect Substudy at Select Study Centers - EU-CTR (2018-003942-18). [Zugriff: 18.12.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003942-18	A7
35	2019-003685-40	Groupe Francophone des Myélodysplasies (GFM) (2020): A Phase II Prospective Study "GFM-DACORAL-DLI" ASTX727 and Donor Lymphocyte Infusions After Allogenic Stem Cell Transplantation in Very High Risk MDS or AML Patients - EU-CTR (2019-003685-40). [Zugriff: 18.12.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003685-40	A1
36	2019-003281-40	Astex Pharmaceuticals, Inc. (2021): ASTX727-03 - A Randomized, Open-Label, Phase 1-2 Study of ASTX727 Low Dose (ASTX727 LD) Extended Schedule in Subjects with Lower Risk (IPSS Low or Intermediate-1) Myelodysplastic Syndromes (MDS) - EU-CTR (2019-003281-40). [Zugriff: 18.12.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003281-40	A1
37	2022-001076-34	Theradex (Europe) Ltd. (2022): ABNL-MARRO-001 - The ABNL-MARRO 001 Study: A Phase 1/2 Study of Active Myeloid Target Compound Combinations in MDS/MPN Overlap Syndromes - EU-CTR (2022-001076-34). [Zugriff: 18.12.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-001076-34	A1
38	2021-003810-38	KARYOPHARM THERAPEUTICS, INC. (2022): KCP-8602-801 - Phase 1/2 Open-Label Study of the Safety, Tolerability and Efficacy of the Selective Inhibitor of Nuclear Export (SINE) Compound Eltanexor (KPT-8602) in Patients with Newly Diagnosed and Relapsed/Refractory Cancer Indications - EU-CTR (2021-003810-38). [Zugriff: 18.12.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-003810-38	A1
ICTRP			
39	NCT06113289	M.D. Anderson Cancer Center (2023): NCI-2023-09243 2022-0840 - A Phase 1B/2A Trial of Combination of ASTX727 With ASTX029 in Acute Myeloid Leukemia - WHO ICTRP (NCT06113289). Stand des Eintrags: 06.11.2023. [Zugriff: 18.12.2023]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06113289	A2
40	NCT05883956	Otsuka Australia Pharmaceutical Pty Ltd (2023): 393-419-00041 - A Phase 3b, Randomized, Open-Label, Double Crossover Study Comparing Treatment Preference Between Oral Decitabine/Cedazuridine and Azacitidine in Adult Patients With IPSS R Intermediate Myelodysplastic Syndrome, Low Blast Acute Myeloid Leukemia, IPSS Intermediate-2 or High Risk Myelodysplastic Syndrome or Chronic Myelomonocytic	A3

#	Identifier	Titel	Ausschlussgrund
		Leukemia - WHO ICTRP (NCT05883956). Stand des Eintrags: 01.11.2023. [Zugriff: 18.12.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05883956	
41	NCT05799079	Sanjay Mohan (2023): VICCHEM2163 - Phase 2 Study of Decitabine and Cedazuridine in Combination With Venetoclax for AML Relapse After Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation - WHO ICTRP (NCT05799079). Stand des Eintrags: 02.11.2023. [Zugriff: 18.12.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05799079	A2
42	NCT05636514	Clinical Hub for Interventional Research (CHOIR) (2022): 22-M-002 - A Phase I Study of Oral Decitabine and Cedazuridine (ASTX727) In Combination With Defactinib (VS-6063) as Therapy of Myelodysplastic Syndromes and Low-blast Acute Myeloid Leukaemia - WHO ICTRP (NCT05636514). Stand des Eintrags: 02.01.2023. [Zugriff: 18.12.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05636514	A2
43	ACTRN12622001302741	Australasian Leukaemia and Lymphoma Group (ALLG) (2022): ALLG: MDS05/D2 - MDS05/D2 - A multicentre phase Ib/II open label randomized platform design study to determine the safety and efficacy of SRA515 and ASTX727 for treatment of intermediate and high risk Myelodysplastic Syndrome (MDS). - WHO ICTRP (ACTRN12622001302741). Stand des Eintrags: 01.10.2022. [Zugriff: 18.12.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12622001302741	A1
44	NCT05456269	Race Oncology Ltd (2022): RAC-006 - An Open-label Two Strata Study of Bisantrene in Combination With Cytarabine Arabinoside or Bisantrene in Combination With Oral Decitabine/Cedazuridine for the Treatment of Acute Myeloid Leukemia Patients With Extramedullary Disease - WHO ICTRP (NCT05456269). Stand des Eintrags: 09.10.2023. [Zugriff: 18.12.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05456269	A2
45	NCT05396859	OHSU Knight Cancer Institute (2022): NCI-2022-02156 STUDY00023205 - A Phase I Study of Entrectinib in Combination With ASTX727 (35 mg Decitabine and 100 mg Cedazuridine) in Patients With Relapsed/Refractory TP53 Mutated Acute Myeloid Leukemia (AML) - WHO ICTRP (NCT05396859). Stand des Eintrags: 07.08.2023. [Zugriff: 18.12.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05396859	A2
46	NCT05360160	M.D. Anderson Cancer Center (2022): 2021-1059 NCI-2022-03312 - A Phase I-II Study Investigating the All Oral Combination of the Menin Inhibitor SNDX-5613 With Decitabine/Cedazuridine (ASTX727) and Venetoclax in Acute Myeloid Leukemia (SAVE) - WHO ICTRP (NCT05360160). Stand des Eintrags: 01.10.2023. [Zugriff: 18.12.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05360160	A2
47	2018-003942-18	Astex Pharmaceuticals, Inc. (2021): NCT04093570 2018-003942-18-SK ASTX727-06 - An Open-Label, Multicenter, Extension Study for Subjects Who Participated in Prior Clinical Studies of ASTX727 (Standard Dose) - WHO ICTRP (2018-003942-18).	A7

#	Identifizier	Titel	Ausschlussgrund
		Stand des Eintrags: 06.12.2021. [Zugriff: 18.12.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003942-18-ES	
48	NCT05010772	M.D. Anderson Cancer Center (2021): NCI-2021-08496 2021-0237 - Oral Decitabine-Based Maintenance Therapy in Patients With AML in Remission - WHO ICTRP (NCT05010772). Stand des Eintrags: 06.11.2023. [Zugriff: 18.12.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05010772	A7
49	NCT05007873	M.D. Anderson Cancer Center (2021): NCI-2021-08486 2021-0271 - Phase II Study Assessing Safety and Clinical Activity of the Combination of ASTX727 With Dasatinib in Patients With Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase (CML-CP) - WHO ICTRP (NCT05007873). Stand des Eintrags: 06.11.2023. [Zugriff: 18.12.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05007873	A2
50	2018-003942-18	Astex Pharmaceuticals, Inc. (2021): ASTX727-06 NCT04093570 2018-003942-18-SK - An Open-Label, Multicenter, Extension Study for Subjects Who Participated in Prior Clinical Studies of ASTX727 (Standard Dose) - WHO ICTRP (2018-003942-18). Stand des Eintrags: 02.03.2022. [Zugriff: 18.12.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003942-18-BG	A7
51	NCT05010122	M.D. Anderson Cancer Center (2021): NCI-2021-06095 2021-0082 - A Phase I/II Study of ASTX727, Venetoclax, and Gilteritinib for Patients With Acute Myeloid Leukemia or High-Risk Myelodysplastic Syndrome With an Activating FLT3 Mutation - WHO ICTRP (NCT05010122). Stand des Eintrags: 02.10.2023. [Zugriff: 18.12.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05010122	A2
52	NCT04980404	Massachusetts General Hospital (2021): 21-214 - A Phase Ib Study of Oral Decitabine/Cedazuridine as Maintenance Therapy Following Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation for Patients With Myeloid Neoplasms - WHO ICTRP (NCT04980404). Stand des Eintrags: 06.11.2023. [Zugriff: 18.12.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04980404	A1
53	NCT04953897	Astex Pharmaceuticals, Inc. (2021): ASTX727-17 - A Phase 1b, Open-label, Parallel Group, Multiple-dose Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Oral Decitabine and Cedazuridine (ASTX727) in Cancer Patients With Severe Renal Impairment and Cancer Patients With Normal Renal Function - WHO ICTRP (NCT04953897). Stand des Eintrags: 01.07.2023. [Zugriff: 18.12.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04953897	A2
54	NCT04953910	Astex Pharmaceuticals, Inc. (2021): ASTX727-18 - A Phase 1b, Open-label, Parallel Group, Multiple-dose Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Oral Decitabine and Cedazuridine (ASTX727) in Cancer Patients With Moderate and Severe Hepatic Impairment - WHO ICTRP (NCT04953910). Stand des Eintrags: 01.09.2023. [Zugriff: 18.12.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04953910	A2

#	Identifizier	Titel	Ausschlussgrund
55	2018-003942-18	Astex Pharmaceuticals, Inc. (2021): ASTX727-06 NCT04093570 - An Open-Label, Multicenter, Extension Study for Subjects Who Participated in Prior Clinical Studies of ASTX727 (Standard Dose), With a Food Effect Substudy at Select Study Centers - WHO ICTRP (2018-003942-18). Stand des Eintrags: 02.04.2022. [Zugriff: 18.12.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003942-18-SK	A7
56	NCT04975919	M.D. Anderson Cancer Center (2021): NCI-2021-05744 2021-0248 - A Phase II Study of Venetoclax in Combination With 10-day Oral Decitabine in Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia - WHO ICTRP (NCT04975919). Stand des Eintrags: 02.10.2023. [Zugriff: 18.12.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04975919	A2
57	NCT04857645	Groupe Francophone des Myelodysplasies (2021): GFM-DACORAL-DLI - A Phase II Prospective Study "GFM-DACORAL-DLI" ASTX727 and Donor Lymphocyte Infusions After Allogeneic Stem Cell Transplantation in Very High Risk MDS or AML Patients - WHO ICTRP (NCT04857645). Stand des Eintrags: 02.09.2023. [Zugriff: 18.12.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04857645	A1
58	NCT04817241	National Cancer Institute (NCI) (2021): UM1CA186689 10417 NCI-2021-02246 VICCNCIHEM10417 - Clinical Evaluation of ASTX727 in Combination With Venetoclax All-Oral Therapy vs Standard of Care Cytarabine and Anthracycline Induction Chemotherapy for Younger FLT3WT Patients With ELN High-Risk Acute Myeloid Leukemia - WHO ICTRP (NCT04817241). Stand des Eintrags: 01.12.2023. [Zugriff: 18.12.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04817241	A2
59	NCT04774393	M.D. Anderson Cancer Center (2021): 2020-1220 NCI-2021-00893 - Phase 1b/2 Study of Oral Decitabine/Cedazuridine (ASTX727) and Venetoclax in Combination With the Targeted Mutant IDH1 Inhibitor Ivosidenib or the Targeted Mutant IDH2 Inhibitor Enasidenib - WHO ICTRP (NCT04774393). Stand des Eintrags: 02.09.2023. [Zugriff: 18.12.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04774393	A2
60	NCT04746235	M.D. Anderson Cancer Center (2021): NCI-2021-00112 2020-1007 - A Phase 2 Study of Venetoclax in Combination With ASTX727 in Patients With Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia, and Newly Diagnosed Elderly Patients With AML Who Are Not Candidates for Intensive Chemotherapy - WHO ICTRP (NCT04746235). Stand des Eintrags: 02.10.2023. [Zugriff: 18.12.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04746235	A2
61	NCT04657081	Astex Pharmaceuticals, Inc. (2020): ASTX727-07 - A Single-Arm, Open-Label Pharmacokinetic, Safety, and Efficacy Study of ASTX727 in Combination With Venetoclax in Adult Patients With Acute Myeloid Leukemia - WHO ICTRP (NCT04657081). Stand des Eintrags: 01.12.2023. [Zugriff: 18.12.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04657081	A2

#	Identifizier	Titel	Ausschlussgrund
62	2019-003685-40	Groupe Francophone des Myélodysplasies (GFM) (2020): GFM-DACORAL-DLI - ASTX727 AND DONOR LYMPHOCYTE INFUSIONS AFTER ALLOGENEIC STEM CELL TRANSPLANTATION IN VERY HIGH RISK MDS OR AML PATIENTS - WHO ICTRP (2019-003685-40). Stand des Eintrags: 05.01.2021. [Zugriff: 18.12.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-003685-40-FR	A1
63	2018-003395-12	Astex Pharmaceuticals, Inc. (2019): 2018-003395-12-ES 116145 ASTX727-02 - A Phase 3, Randomized, Open-Label, Crossover Study of ASTX727 (Cedazuridine and Decitabine Fixed-Dose Combination) versus IV Decitabine in Subjects with Myelodysplastic Syndromes (MDS), Chronic Myelomonocytic Leukemia (CMML), and Acute Myeloid Leukemia (AML) - WHO ICTRP (2018-003395-12). Stand des Eintrags: 01.03.2020. [Zugriff: 18.12.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003395-12-CZ	A2
64	2018-003395-12	Astex Pharmaceuticals, Inc. (2019): ASTX727-02 116145 2018-003395-12-ES - A Phase 3, Randomized, Open-Label, Crossover Study of ASTX727 (Cedazuridine and Decitabine Fixed-Dose Combination) versus IV Decitabine in Subjects with Myelodysplastic Syndromes (MDS), Chronic Myelomonocytic Leukemia (CMML), and Acute Myeloid Leukemia (AML) - WHO ICTRP (2018-003395-12). Stand des Eintrags: 02.09.2020. [Zugriff: 18.12.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003395-12-GB	A2
65	NCT04155580	Astex Pharmaceuticals, Inc. (2019): ASTX660-02 - A Phase 1, Parallel, Open-Label Study of the Safety and Tolerability, Pharmacokinetics, and Antileukemic Activity of ASTX660 as a Single Agent and in Combination With ASTX727 in Subjects With Relapsed/Refractory (R/R) Acute Myeloid Leukemia (AML) - WHO ICTRP (NCT04155580). Stand des Eintrags: 02.02.2023. [Zugriff: 18.12.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04155580	A2
66	NCT04093570	Astex Pharmaceuticals, Inc. (2019): 2018-003942-18 ASTX727-06 - An Open-Label, Multicenter, Extension Study for Participants Who Participated in Prior Clinical Studies of ASTX727 (Standard Dose), With a Food Effect Substudy at Select Study Centers - WHO ICTRP (NCT04093570). Stand des Eintrags: 02.08.2023. [Zugriff: 18.12.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04093570	A7
67	NCT04013880	Vanderbilt-Ingram Cancer Center (2019): NCI-2019-04103 VICC HEM 18165 - A Phase IB/II Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Efficacy of ASTX727 and FT-2102 in IDH1-Mutated Myelodysplastic Syndrome or Acute Myeloid Leukemia - WHO ICTRP (NCT04013880). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 18.12.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04013880	A2
68	2018-003395-12	Astex Pharmaceuticals, Inc. (2019): 116145 ASTX727-02 - A Phase 3, Randomized, Open-Label, Crossover Study of ASTX727	A2

#	Identifier	Titel	Ausschlussgrund
		(Cedazuridine and Decitabine Fixed-Dose Combination) versus IV Decitabine in Subjects with Myelodysplastic Syndromes (MDS), Chronic Myelomonocytic Leukemia (CMML), and Acute Myeloid Leukemia (AML) - WHO ICTRP (2018-003395-12). Stand des Eintrags: 01.12.2019. [Zugriff: 18.12.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003395-12-ES	
69	NCT03813186	Astex Pharmaceuticals, Inc. (2019): ASTX727-04 - A Phase 1b Study to Evaluate the Effect of Food on Pharmacokinetics of ASTX727 (Cedazuridine and Decitabine) in Subjects With Myelodysplastic Syndromes or Acute Myeloid Leukemia - WHO ICTRP (NCT03813186). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 18.12.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03813186	A7
70	NCT03613532	Jacqueline Garcia, MD (2018): 18-283 - A Phase 1 Study of Adding Venetoclax to a Reduced Intensity Conditioning Regimen and to Maintenance in Combination With a Hypomethylating Agent After Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation for Patients With High Risk AML, MDS, and MDS/MPN Overlap Syndromes - WHO ICTRP (NCT03613532). Stand des Eintrags: 01.04.2023. [Zugriff: 18.12.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03613532	A1
71	NCT02649790	Karyopharm Therapeutics Inc (2016): KCP-8602-801 - A Phase 1/2 Open-Label Study of the Safety, Tolerability and Efficacy of the Selective Inhibitor of Nuclear Export (SINE) Compound Eltanexor (KPT-8602) in Patients With Newly Diagnosed and Relapsed/Refractory Cancer Indications - WHO ICTRP (NCT02649790). Stand des Eintrags: 01.09.2023. [Zugriff: 18.12.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02649790	A2

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-91 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-91 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-91 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ASTX727-02

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<ul style="list-style-type: none"> • Nachweis der Bioäquivalenz der fünftägigen Gabe der oralen Fixkombination Decitabin / Cedazuridin und intravenösem (i.v.) Decitabin • Beurteilung der Langzeitverträglichkeit und -wirksamkeit • Beurteilung der <i>LINE-1</i>-Demethylierung • Beurteilung der zusätzlichen Pharmakokinetik-(PK)-Parameter
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Eine multizentrische, randomisierte, unverblindete Cross-Over-Studie der Phase III, aufgeteilt in zwei Behandlungssequenzen und zwei Studienphasen, mit parallelen Studienarmen. Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 auf die Studienarme randomisiert.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p><u>10. Dezember 2018</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Erweiterung der Studienpopulation auf Patienten mit AML <ul style="list-style-type: none"> ○ Rationale: Datenerhebung für die Beantragung der Marktzulassung in der EU ○ Hinzufügen von sekundären Endpunkten: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Erhebung des Therapieansprechens bei AML-Patienten ○ Einschlusskriterium für Europa hinzugefügt: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Patienten mit de novo oder sekundärer AML, entsprechenden der WHO-Kriterien, für die eine Standard-Induktionstherapie nicht geeignet ist. ○ Ausschlusskriterium bezüglich vorangegangener Behandlungen: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ausschluss einer vorangegangenen zytotoxischen Chemotherapie bei AML-Patienten ○ Untersuchung der Wirksamkeit: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Kriterien für das Therapieansprechen bei AML und die AML-Diagnose hinzugefügt. ○ Abschnitt zum klinischen Therapieansprechen: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Hinzufügen der Bewertung von Ansprechraten bei AML-Patienten • Einschlusskriterium zur Teilnahme von Frauen im gebärfähigen Alter bzw. von Männern mit Partnerinnen im gebärfähigen Alter: <ul style="list-style-type: none"> ○ Konkretisierung der Begriffe „Gebärfähigkeit“ (<i>childbearing potential</i>) und „postmenopausal“

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>anhand der Definitionen der <i>Clinical Trials Facilitation Group</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Rescue-Therapie hinzugefügt: <ul style="list-style-type: none"> ○ Rationale: Angaben zu Behandlungsoptionen, die in Frage kommen, falls die Behandlung mit der Studienmedikation nicht wirksam ist oder nicht vertragen wird. • Erläuterungen zum Zeitplan der Untersuchungen und Behandlungen angepasst • Abschnitt zu Schwangerschaft und Abtreibung überarbeitet: <ul style="list-style-type: none"> ○ Anpassung des Textes entsprechend den Empfehlungen zur Empfängnisverhütung der <i>Clinical Trials Facilitation Group</i> ○ Anpassung des Textes bezüglich der Wiederaufnahme der Behandlung nach Unterbrechung aufgrund einer Abtreibung ○ Anpassung der Frist für das Berichten einer Schwangerschaft • Stichprobengröße auf ca. 200 Patienten erhöht • Abschnitt zu Studiendauer und -abbruch: <ul style="list-style-type: none"> ○ Text zur Verdeutlichung der Bedingungen für Studienabschluss und -abbruch hinzugefügt <p><u>15. April 2019</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt zu Selektion und Studienausschluss von Patienten: <ul style="list-style-type: none"> ○ Text zur Notwendigkeit die Eignung der Patienten bei Studieneinschluss im Hinblick auf den möglichen klinischen Nutzen der Behandlung mit Dacogen® [i.v. Dectabin] und der Fixkombination Decitabin / Cedazuridin hinzugefügt. • Abschnitt zu Erhebung der Sicherheit: <ul style="list-style-type: none"> ○ Hinzufügen eines Textabschnitts zum Umgang mit hämatologischen UE. • Abschnitt zu Schwangerschaft und Abtreibung: <ul style="list-style-type: none"> ○ Hinzufügen eines Textabschnitts zur Durchführung von regelmäßigen Schwangerschaftstests, um sicherzustellen, dass bei den Patientinnen während der Behandlung keine Schwangerschaft vorliegt. <p><u>16. Mai 2019</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Rationale für das Amendment: Anpassung der Instruktionen bzgl. Kontrazeption und Schwangerschaft für Frauen im gebärfähigen Alter und Männer mit Partnerinnen im gebärfähigen Alter an die aktualisierte Gebrauchsinformation von Dacogen®.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • In den folgenden Abschnitten wurden Ergänzungen oder Änderungen im Hinblick auf die Hinweise zu Schwangerschaft und Kontrazeption vorgenommen: <ul style="list-style-type: none"> ○ Synopse: Einschlusskriterium #7 ○ Abschnitt 5.2: Einschlusskriterium #7 ○ Abschnitt 8.2 Genotoxizität ○ Abschnitt 10.2.3 Schwangerschaft und Abtreibung <p><u>29. Juli 2019</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Regionales Amendment für Frankreich • Sprachliche Anpassung des Einschlusskriteriums #3 um zu spezifizieren, dass solche Patienten für die Studie geeignet sind, für die eine Behandlung mit i.v. Decitabin unabhängig von der Studienteilnahme infrage kommt (Abschnitt 5.2). • Hinzufügen eines Textabschnitts zur Vorgabe für Frauen im gebärfähigen Alter, zwei hocheffektive Methoden zur Kontrazeption anzuwenden und in den sechs Monaten nach Abschluss der Behandlung eine Schwangerschaft zu vermeiden (Einschlusskriterium #7, Abschnitt 8.2 Genotoxizität und Abschnitt 10.2.3 Schwangerschaft und Abtreibung). • Der Textabschnitt zur Vorgabe für Männer mit Partnerinnen im gebärfähigen Alter wurde überarbeitet, um klarzustellen, dass Männer einwilligen müssen, hocheffektive Methoden zur Kontrazeption anzuwenden und während der Behandlung sowie für drei Monate nach Behandlungsabschluss keine Kinder zu zeugen (Abschnitt 8.2 Genotoxizität und Abschnitt 10.2.3 Schwangerschaft und Abtreibung). • Textanpassungen in Bezug auf die Meldung von Schwangerschaften: <ul style="list-style-type: none"> ○ Während der Studie ○ Frauen im gebärfähigen Alter: für sechs Monate nach Behandlungsabschluss ○ Männer mit Partnerinnen im gebärfähigen Alter: für drei Monate nach Behandlungsabschluss <p><u>23. August 2019</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Regionales Amendment für Italien • Einschlusskriterium #2b: Eingrenzung auf Patienten ab 65 Jahre (Abschnitt 5.2) • Ausschlusskriterium #11 hinzugefügt: Ausschluss von Patienten mit einer Überempfindlichkeit gegenüber Decitabin, Cedazuridin oder einem der Hilfsstoffe der oralen Fixkombination Decitabin / Cedazuridin oder von i.v. Decitabin (Abschnitt 5.3).

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><u>22. Januar 2020</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Regionales Amendment für Italien • Einschlusskriterium #2b (Beschränkung auf Patienten ab 65 Jahre) wurde gestrichen (Synopsis, Abschnitt 5.2.) <ul style="list-style-type: none"> ○ Begründung: In der Dacogen® Fachinformation von 2019 ist keine Altersbeschränkung angegeben. <p><u>23. Januar 2020</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Regionales Amendment für das Vereinigte Königreich (UK) • Einschlusskriterium #4a angepasst: Gesamtbilirubin oder direktes Bilirubin $\leq 1,5 \times$ obere Grenze des Normalwertes (ULN); AST/SGOT und ALT/SGPT $< 2,0 \times$ ULN (Synopsis, Abschnitt 5.2). • Abschnitt 5.3 Ausschlusskriterien <ul style="list-style-type: none"> ○ #9 ergänzt: Diagnose einer interstitiellen Lungenerkrankung (einschließlich Lungeninfiltrate, organisierende Pneumonie und Lungenfibrose) ○ #11 Diagnose einer chronischen Virusinfektion, die eine tägliche antivirale Therapie mit Medikamenten erfordert, die Substrate für die Cytidindesaminase (CDA) sind • Abschnitt 7.6 Richtlinien für die Anpassung oder die Aussetzung der Studienbehandlung ergänzt: <ul style="list-style-type: none"> ○ Ergänzung des Abschnitts um die Vorgabe, dass die [nächste] Dosis bei Auftreten von nicht-hämatologischen Toxizitäten sowie aktiven oder unkontrollierten Infektionen bis zum Abklingen verzögert werden soll • Abschnitt 7.7.2 Verbotene Begleitmedikation ergänzt: <ul style="list-style-type: none"> ○ Beispielhafte Auflistung von Wirkstoffen, die von der CDA metabolisiert werden • Abschnitt 9.5.2 Screening- / Baseline-Prozeduren ergänzt: <ul style="list-style-type: none"> ○ Bestimmung des B-Typ-natriuretischen-Peptids (BNP) muss bis zu 28 Tag vor der Studienbehandlung durchgeführt werden • Abschnitt 9.5.3.11 Zyklus ≥ 3 hinzugefügt: <ul style="list-style-type: none"> ○ ECHO oder MUGA und BNP müssen bei Symptomen oder Anzeichen für Herzfunktionsstörung oder bei Verdacht auf Herzinsuffizienz wiederholt werden <p><u>24. Januar 2020</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Regionales Amendment für Tschechien

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Einschlusskriterium #7 ergänzt: Männer mit Partnerinnen im gebärfähigen Alter müssen zustimmen, beim Geschlechtsverkehr mit einer Frau im gebärfähigen Alter Präservative zu verwenden (Synopsis, Abschnitt 5.2). • Ausschlusskriterium #4 ergänzt: Zytotoxische Chemotherapie oder vorausgegangene [Therapie] mit Azacitidin oder Decitabin innerhalb von vier Wochen vor der ersten Gabe der Studienmedikation oder bekannte Überempfindlichkeit gegenüber Decitabin oder Cedazuridin (Synopsis, Abschnitt 5.3). • Abschnitt 5.4.1 Abbruch der Studienbehandlung ergänzt: Frauen, die schwanger werden, sollen die Studienbehandlung abbrechen, aber weiter dem Protokoll entsprechend beobachtet werden. • Abschnitt 7.5.2 Zyklus ≥ 3 ergänzt: Erbrochene Dosen Studienmedikation sollen nicht erneut genommen werden, die nächste Dosis soll am nächsten Einnahmetag genommen und die Einnahme für die restlichen Einnahmetage des Zyklus fortgeführt werden. • Abschnitt 8.2 Genotoxizität ergänzt: Männer mit Partnerinnen im gebärfähigen Alter müssen zustimmen, zwei hocheffektive Methoden der Kontrazeption und beim Geschlechtsverkehr mit einer Frau im gebärfähigen Alter Präservative zu verwenden. <p><u>19. Februar 2020</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Regionales Amendment für Kanada • Rationale für das Amendment: <ul style="list-style-type: none"> ○ Geplante Aufnahme von ~70 Patienten mit AML, für die eine Standard-Induktionstherapie nicht geeignet ist, um Daten für die Marktzulassung der Fixkombination Decitabin / Cedazuridin im Anwendungsgebiet AML zu erlangen. ○ Anpassung der Anweisungen im Hinblick auf Kontrazeption und Schwangerschaft entsprechend der Empfehlungen der <i>Clinical Trials Facilitation Group</i> und der aktualisierte Fachinformation von Dacogen®. • Abschnitt 4.1 Allgemeines Studiendesign: Ergänzung der AML-Patienten und eines Hinweises, dass keine weiteren MDS- und CMML-Patienten in Nordamerika eingeschlossen werden • Abschnitt 4.2 Beschreibung des Studiendesigns: Ergänzung der AML-Patienten • Abschnitt 4.3.2. Sekundäre Endpunkte: Hinzufügen des Endpunkts [Ansprechen] für AML-Patienten

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> ○ Komplette Remission (complete remission, CR) ○ Komplette Remission mit unvollständiger Erholung der Thrombozytenzahl (complete remission with incomplete platelet recovery, CRp) ○ Komplette Remission mit unvollständiger Erholung des Blutbildes (complete remission with incomplete blood count recovery, CRi) ○ Basierend auf den modifizierten IWG-2003-AML-Ansprechkriterien • Abschnitt 5.2 Einschlusskriterien: <ul style="list-style-type: none"> ○ Änderung von #2a und #2b, um die Kriterien für AML- und MDS-Patienten zu trennen ○ Aktualisierung von #7, um den Anweisungen der <i>Clinical Trials Facilitation Group</i> (CTFG) zu Kontrazeption und Schwangerschaft zu entsprechen • Abschnitt 5.3 Ausschlusskriterien: <ul style="list-style-type: none"> ○ Anpassung von #1 für AML-Patienten: vorherige zytotoxische Chemotherapie hinzugefügt • Abschnitt 8.2 Genotoxizität: Überarbeitet, um den Richtlinien der CTFG und der Fachinformation von Dacogen[®] im Hinblick auf das Thema Empfängnisverhütung zu entsprechen • Abschnitt 9.2 Bewertung der Wirksamkeit: Überarbeitet, um Erhebungen zur Wirksamkeit für AML-Patienten hinzuzufügen • Abschnitt 10.2.3 Schwangerschaft und Abtreibung: Überarbeitet, um den Richtlinien der CTFG und der Fachinformation von Dacogen[®] zu entsprechen • Abschnitt 11.1 Fallzahl: Anzahl der geplanten Patienten auf 200 angehoben, um zusätzliche Wirksamkeits- und Verträglichkeitserhebungen durchführen zu können. • Abschnitt 11.7.1 Klinisches Ansprechen: Beschreibung der Erhebung des klinischen Ansprechens bei AML-Patienten hinzugefügt <p><u>08. Juni 2020</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Regionales Amendment für Kanada • Rationale für das Amendment: <ul style="list-style-type: none"> ○ Korrektur des Protokolls im Hinblick darauf, dass i.v. Decitabin in Kanada nicht für AML zugelassen ist. Zudem wurde im Protokoll klargestellt, dass [ausschließlich] solche AML-Patienten an der Studie teilnehmen können, für die nach Einschätzung des Prüfarztes eine Standard-Induktionstherapie nicht geeignet ist und für die es in Kanada keine anderen zugelassenen Wirkstoffe gibt.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Einschlusskriterium #2 wurde im Hinblick auf den Zulassungsstatus von i.v. Decitabin in Kanada überarbeitet und in 2a, 2b und 2c aufgeteilt, um das Kriterium für MDS-Patienten, AML-Patienten in Europa und AML-Patienten in Kanada getrennt darzustellen <ul style="list-style-type: none"> ○ #2c stellt klar, dass Patienten mit de novo oder sekundärer AML, für die eine Standard-Induktionschemotherapie nicht geeignet ist und für die es in Kanada keine zugelassene Standardtherapie gibt, an der Studie teilnehmen können <p><u>20. Januar 2021</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Regionales Amendment für Kanada • Rationale für das Amendment: Anpassung des lokalen Protokolls aufgrund eines globalen Amendments [Protokoll für die USA, betrifft nicht die AML-Population]: <ol style="list-style-type: none"> 1. Information zur Marktzulassung der Fixkombination Decitabin / Cedazuridin als INQOVI® [in den USA] (Synopsis, Abschnitt 1.3, Abschnitt 7.1) 2. Hinzufügen der Beschreibung der möglichen Modifikationen des Studiendesigns aufgrund der COVID-19-Pandemie (Abschnitt 4.1 und Appendix 3). 3. Streichung der Einschränkung der Einnahme von Medikamenten, die den pH-Wert des Magens vier Stunden vor und vier Stunden nach der Einnahme der Fixkombination Decitabin / Cedazuridin beeinflussen könnten. Rationale: Ergebnisse der Pharmakokinetik zeigten, dass diese Einschränkung unnötig ist. 4. Die Beschreibung der Einverständniserklärung wurde geändert von „schriftlicher Einwilligung nach Aufklärung“ zu „rechtswirksame Einwilligung nach Aufklärung“ (Synopsis, Abschnitt 5.2, Abschnitt: 6.0, Abschnitt 9.5.2, Abschnitt 13.2). 5. Korrektur des Zeitfensters für die Verwendung der hämatologischen Ergebnisse aus dem Screening für die Tag-1-Untersuchungen von innerhalb einer Woche nach Tag 1 auf drei Tage [nach Tag 1] (Abschnitt 9.5.1 und Abschnitt 9.5.3.1). 6. Ein Zeitfenster von drei Tagen für die Visite vor Tag 1 ist gestattet. Dies gilt für alle Tag-1-Untersuchungen in jedem Zyklus (Abschnitt 9.5.1,

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Abschnitt 9.5.3.1, Abschnitt 9.5.3.5, Abschnitt 9.5.3.9).</p> <ol style="list-style-type: none"> 7. Die Angaben zur erlaubten Anwendung von Hydroxyurea wurden eindeutig formuliert (Abschnitt 7.7.1). 8. Eindeutigere Formulierung in Bezug darauf, dass nach Beginn der Behandlung keine weiteren zytogenetischen Tests notwendig sind. (Abschnitt 9.5.1, Fußnote „o“ in der Tabelle <i>Schedule of Events</i>) 9. Weitere Details und Empfehlungen zur prophylaktischen Anwendung von Antibiotika wurden hinzugefügt (Abschnitt 7.7.1). 10. Überempfindlichkeit gegenüber Decitabin, Cedazuridin oder einem der Hilfsstoffe der oralen Fixkombination Decitabin / Cedazuridin oder von i.v. Decitabin wurde als Ausschlusskriterium aufgenommen (Synopsis und Abschnitt 5.3) 11. Abschnitt 2.1 Rationale für die Studie: Einfügen einer Erläuterung, dass bis zu insgesamt 200 Patienten in die Studie eingeschlossen werden, um Daten sowohl für MDS-Patienten als auch für AML-Patienten zu generieren. 12. Hinzufügen eines Absatzes, aus dem die Wichtigkeit weiterer Behandlungszyklen nach Abschluss der Zyklen 1 und 2 hervorgeht (Abschnitt 4.1). 13. Einfügen einer Erklärung, dass die Erhebung der Wirksamkeit unabhängig von den Pharmakokinetik-Endpunkten ist (Abschnitt 4.2). 14. Hinzufügen von Anweisungen für das Vorgehen nach Erbrechen einer Dosis [Studienmedikation] (Abschnitt 7.5.2). 15. Hinzufügen von Anweisungen dazu, dass die nächste Dosis bei Auftreten von nicht-hämatologischen Toxizitäten verzögert werden sollte (Abschnitt 7.6). 16. Das Verbot von Nucleosiden oder Arzneimitteln, die durch CDA metabolisiert werden, wurde auf die gesamte Studiendauer ausgeweitet, eine nicht abschließende Liste solcher Arzneimittel findet sich in Abschnitt 7.7.2. 17. Die Fixkombination Decitabin / Cedazuridin wurde basierend auf der Fachinformation von INQOVI[®] [Handelsname in den USA] als genotoxisch ausgewiesen (Abschnitt 8.2). 18. Die Beschreibung der UE-Berichterstattung wird aktualisiert, um sie an die aktuelle Praxis anzupassen (Abschnitt 10.2).

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>19. Die Anforderungen an die SUE-Berichterstattung werden aktualisiert, um sie an die aktuelle Praxis anzupassen, die eine automatische Übermittlung von SUE-Berichten über das Safety Gateway beinhaltet. (Abschnitt 10.3).</p> <p>20. Hinzufügen von Anweisungen zum Umgang mit hämatologischen UEs gemäß der Fachinformation von Dacogen[®] und zum Umgang mit anderen UEs, wie z. B. Infektionen, wie in Protokollabschnitt 7.7.1 beschrieben (Abschnitt 9.4).</p> <p>21. Administrative Anpassungen inklusive der Namensänderung von „Astex Drug Safety“ zu „Astex Clinical Safety and Risk Management“, Verweise auf die aktuellen Fach- und Gebrauchsinformationen, Aktualisierung der Hyperlinks und, soweit zutreffend, Hinzufügen von Referenzen.</p> <p><u>20. Januar 2021</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Regionales Amendment für Tschechien • Rationale für das Amendment: Anpassung des lokalen Protokolls aufgrund eines globalen Amendments [Protokoll für die USA, betrifft nicht die AML-Population] • Alle Änderungen, wie im Amendment für Kanada (20. Januar 2021), ohne die Punkte 10. und 14. • Zusätzliche Änderungen: <ul style="list-style-type: none"> 11. Kanada wird in die Liste der Länder aufgenommen, in denen AML-Patienten in die Studie eingeschlossen werden (Einschlusskriterium #2c, Synopse und Abschnitt 5.2). <p><u>27. Januar 2021</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Regionales Amendment für Frankreich • Rationale für das Amendment: Anpassung des lokalen Protokolls aufgrund eines globalen Amendments [Protokoll für die USA, betrifft nicht die AML-Population] • Alle Änderungen, wie im Amendment für Kanada (20. Januar 2021), ohne die Punkte 12. und 20. • Zusätzliche Änderungen: <ul style="list-style-type: none"> 11. Einfügen einer kurzen Zusammenfassung der Pharmakokinetik-Ergebnisse der MDS-Patienten (Abschnitt 1.4.3). 13. Kanada wird in die Liste der Länder aufgenommen, in denen AML-Patienten in die Studie eingeschlossen werden (Einschlusskriterium #2c, Synopse und Abschnitt 5.2).

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><u>27. Januar 2021</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Regionales Amendment für Italien • Rationale für das Amendment: Anpassung des lokalen Protokolls aufgrund eines globalen Amendments [Protokoll für die USA, betrifft nicht die AML-Population] • Alle Änderungen, wie im Amendment für Kanada (20. Januar 2021), ohne die Punkte 10. und 20. • Zusätzliche Änderungen: <ul style="list-style-type: none"> 11. Kanada wird in die Liste der Länder aufgenommen, in denen AML-Patienten in die Studie eingeschlossen werden (Einschlusskriterium #2c, Synopse und Abschnitt 5.2). <p><u>27. Januar 2021</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Regionales Amendment für UK • Rationale für das Amendment: Anpassung des lokalen Protokolls aufgrund eines globalen Amendments [Protokoll für die USA, betrifft nicht die AML-Population] • Alle Änderungen, wie im Amendment für Kanada (20. Januar 2021) ohne die Punkte 15., 16. und 20. • Zusätzliche Änderungen: <ul style="list-style-type: none"> 12. Kanada wird in die Liste der Länder aufgenommen, in denen AML-Patienten in die Studie eingeschlossen werden (Einschlusskriterium #2c, Synopse und Abschnitt 5.2). <p><u>27. Januar 2021</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Regionales Amendment für Europa • Rationale für das Amendment: Anpassung des lokalen Protokolls aufgrund eines globalen Amendments [Protokoll für die USA, betrifft nicht die AML-Population] • Alle Änderungen, wie im Amendment für Kanada (20. Januar 2021), ohne Punkt 20. • Zusätzliche Änderungen: <ul style="list-style-type: none"> 11. Einfügen einer kurzen Zusammenfassung der Pharmakokinetik-Ergebnisse der MDS-Patienten (Abschnitt 1.4.3). 13. Kanada wird in die Liste der Länder aufgenommen, in denen AML-Patienten in die Studie eingeschlossen werden (Einschlusskriterium #2c, Synopse und Abschnitt 5.2).
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Einschlusskriterien</u>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Patienten müssen in der Lage sein, die Studie und die mit der Studie verbundenen Risiken zu verstehen und fähig sein, das Behandlungsschema während der ersten zwei Behandlungszyklen (Untersuchung der Pharmakokinetik) einzuhalten • Unterschriebene Einverständniserklärung • Männliche und weibliche Patienten, mindestens 18 Jahre alt, für eine Behandlung mit i.v. Decitabin indiziert: <ul style="list-style-type: none"> ○ Nordamerika: Un- und vorbehandelte Patienten mit <i>de novo</i> oder sekundärem Myelodysplastischen Syndrom (MDS) inklusive aller <i>French-American-British</i>-Subtypen ○ Europa: Patienten mit <i>de novo</i> oder sekundärer Akuter Myeloischer Leukämie (AML), entsprechenden der WHO-Kriterien, für die eine Standard-Induktionstherapie nicht geeignet ist ○ Kanada: Patienten mit <i>de novo</i> oder sekundärer AML, entsprechenden der WHO-Kriterien, für die nach Einschätzung ihres behandelnden Arztes eine Standard-Induktionstherapie nicht geeignet ist und für die es in Kanada keine zugelassene Standardtherapie gibt • Performancestatus der <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> (ECOG) von 0 bis 1 • Angemessene Organfunktion, definiert als: <ul style="list-style-type: none"> ○ Leber: Gesamt- oder Direkt-Bilirubin $\leq 2 \times$ der oberen Grenze des Normbereichs (<i>upper limit of normal</i> [ULN]); Aspartat-Aminotransferase / Serum-Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (AST / SGOT) und Alanin-Aminotransferase / Serum-Glutamat-Pyruvat-Transaminase (ALT / SGPT) $\leq 2,5 \times$ ULN ○ Nieren: Serumkreatinin $< 1,5 \times$ ULN oder berechnete Kreatinin-Clearance oder glomeruläre Filtrationsrate $> 50 \text{ ml / min / } 1,73 \text{ m}^2$ bei Patienten mit Kreatininwerten über dem Normalwert • Keine größeren Operationen innerhalb der 30 Tage vor der ersten Studienbehandlung • Lebenserwartung von mindestens drei Monaten • Frauen im gebärfähigen Alter... <ul style="list-style-type: none"> ○ ... dürfen nicht schwanger sein oder stillen. ○ ... müssen beim Screening einen negativen Schwangerschaftstest vorweisen. ○ ... müssen zwei wirksame Verhütungsmethoden gleichzeitig anwenden.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> ○ ... müssen sich verpflichten, sechs Monate nach Abschluss der Behandlung nicht schwanger zu werden. • Männliche Patienten mit einer Partnerin im gebärfähigen Alter... <ul style="list-style-type: none"> ○ ... müssen zwei wirksame Verhütungsmethoden gleichzeitig anwenden. ○ ... müssen sich verpflichten, für mindestens drei Monate nach Abschluss der Behandlung kein Kind zu zeugen. <p><u>Ausschlusskriterien</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Vorausgegangen Behandlung mit mehr als einem Zyklus Azacitidin oder Decitabin. <ul style="list-style-type: none"> ○ AML-Patienten: Vorausgegangene zytotoxische Chemotherapie (Ausnahme: Hydroxyharnstoff zur Kontrolle einer hohen Anzahl weißer Blutkörperchen) • Hospitalisierung von mehr als zwei Tagen aufgrund von febriler Neutropenie, Lungenentzündung, Sepsis oder systemischer Infektion innerhalb der 30 Tage vor dem Screening • Behandlung mit einem Prüfpräparat oder einer Prüftherapie innerhalb der zwei Wochen vor der ersten Dosis der Studienmedikation oder innerhalb von fünf Halbwertszeiten vor der ersten Dosis der Studienbehandlung, je nachdem, was länger ist. • Andauernde, klinisch signifikante, unerwünschte Ereignisse (UEs), ausgelöst von einer vorausgehenden Behandlung. • Zytotoxische Chemotherapie oder Behandlung mit Azacitidin oder Decitabin innerhalb der vier Wochen vor der ersten Dosis der Studienmedikation • Gleichzeitige MDS-Therapien, einschließlich Lenalidomid, Erythropoietin, Cyclosporin / Tacrolimus, Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor (G-CSF), Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierender Faktor usw. (Vorbehandlung ist erlaubt, sofern diese mindestens eine Woche vor der ersten Dosis der Studienmedikation abgeschlossen ist.) • Ungünstiges medizinisches Risiko aufgrund anderer Erkrankungen wie unkontrollierter systemischer Erkrankungen, unkontrollierter aktiver Infektionen oder Komorbiditäten, die das Risiko mit sich bringen, dass der Patient nicht in der Lage ist, mindestens zwei Behandlungszyklen zu beenden. • Psychische Erkrankungen oder Alkohol bzw. Drogenabhängigkeit, die nach Einschätzung des

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Prüfarztes ein hohes Risiko von Protokollabweichungen mit sich bringen.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Weiße Blutkörperwert über $15 \times 10^9 / l$ oder andere Kriterien, wodurch die Gefahr besteht, dass der Proband innerhalb der nächsten drei Monaten eine Chemotherapie benötigt • Schnell fortschreitende oder stark proliferative Erkrankung (weiße Blutkörperchen $> 15 \times 10^9 / l$) oder andere Kriterien, durch die für den Patienten ein hohes Risiko besteht, dass innerhalb der nächsten drei Monate eine intensive zytotoxische Chemotherapie notwendig wird. • Lebensbedrohliche Erkrankungen oder schwere Funktionsstörungen von Organsystemen, z. B. unkontrollierte Herzinsuffizienz, chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) oder andere Gründe, inklusive Laborwertabweichungen, welche die Sicherheit des Patienten gefährden, die Absorption oder Metabolisierung der Fixkombination Decitabin / Cedazuridin beeinträchtigen oder den Abschluss der Studie oder die Integrität der Studienergebnisse gefährden könnten. • Frühere bösartige Tumore (Ausnahme: behandelte Basalzell- oder Plattenepithelkarzinom, Gebärmutterhalskrebs, hormontherapiekontrollierter Prostata oder Brustkrebs oder eine andere Krebserkrankung, von welcher der Patient mindestens zwei Jahre krankheitsfrei ist) • Überempfindlichkeit gegenüber Decitabin, Cedazuridin oder einem anderen Bestandteil der oralen Fixkombination Decitabin / Cedazuridin oder i.v. Decitabin
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	In die Studie wurden an 70 Zentren in neun Ländern in Nordamerika und Europa AML-Patienten eingeschlossen: Kanada, Deutschland, Frankreich, Italien, Österreich, Spanien, Tschechien, Ungarn und Vereinigtes Königreich
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p><u>Interventionsgruppe (Decitabin / Cedazuridin in Zyklus 1)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zyklus 1: An fünf aufeinanderfolgenden Tagen jeweils eine oral verabreichte Tablette (Fixkombination 35 mg Decitabin / 100 mg Cedazuridin) • Zyklus 2: An fünf aufeinanderfolgenden Tagen jeweils 20 mg / m² i.v. Decitabin als einstündige Infusion • Ab Zyklus 3: An fünf aufeinanderfolgenden Tagen jeweils eine oral verabreichte Tablette (Decitabin / Cedazuridin) in fortlaufend 28-tägigen Zyklen, <ul style="list-style-type: none"> ○ ... bis zum Krankheitsprogress oder ○ ... bis zur inakzeptablen Toxizität oder

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> ○ ... bis sich der Patient entscheidet, die Behandlung abbrechen oder aus der Studie auszuschneiden <p><u>Kontrollgruppe (i.v. Decitabin in Zyklus 1)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zyklus 1: An fünf aufeinanderfolgenden Tagen jeweils 20 mg / m² i.v. Decitabin als einstündige Infusion • Zyklus 2: An fünf aufeinanderfolgenden Tagen jeweils eine oral verabreichte Tablette (Fixkombination 35 mg Decitabin / 100 mg Cedazuridin) • Ab Zyklus 3: An fünf aufeinanderfolgenden Tagen jeweils eine oral verabreichte Tablette (Decitabin / Cedazuridin) in fortlaufend 28-tägigen Zyklen, <ul style="list-style-type: none"> ○ ... bis zum Krankheitsprogress oder ○ ... bis zur inakzeptablen Toxizität oder ○ ... bis sich der Patient entscheidet, die Behandlung abbrechen oder aus der Studie auszuschneiden
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p><u>Primäre Endpunkte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Vergleich zwischen der oralen Fixkombination Decitabin / Cedazuridin und i.v. Decitabin <ul style="list-style-type: none"> ○ 5-Tages-Gesamtexposition von Decitabin nach der Behandlung mit der Fixkombination Decitabin / Cedazuridin im Vergleich zu i.v. Decitabin (gemessen mittels <i>area under the curve</i> [AUC]) <p><u>Sekundäre Endpunkte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Bewertung der Sicherheit anhand von Nebenwirkungen, Begleitmedikation, körperlicher Untersuchungen, klinischen Labortests (Hämatologie, Serumchemie und Urinanalyse), Vitalparameter und Elektrokardiogramm (EKG). • Maximale <i>Long interspersed nucleotide elements -1 (LINE-1)</i> -Demethylierung • Veränderung der sekundären PK-Parameter • Klinisches Ansprechen (AML-Patienten): <ul style="list-style-type: none"> ○ Komplette Remission (<i>complete response</i>, CR) ○ Komplette Remission mit unvollständiger Erholung der Thrombozytenzahl (CRp) ○ Komplette Remission mit unvollständiger Erholung des Blutbildes (CRi) ○ Komplette Remission mit teilweise hämatologischer Erholung (CRh) ○ Dauer bis zum ersten Ansprechen, Dauer bis zum besten Ansprechen und Dauer bis zur CR ○ Dauer der CR und Dauer der zusammengesetzten Ansprechrates aus CR und CRh

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Unabhängigkeit von Erythrozyten- oder Thrombozytentransfusionen • Gesamtüberleben (<i>overall survival</i>, OS), definiert als Anzahl der Tage von der Randomisierung bis zum Zeitpunkt des Todes aus jeglicher Ursache • Überlebensraten nach sechs Monaten, ein Jahr und zwei Jahren • Ereignisfreies Überleben (<i>event free survival</i>, EFS) • Progressionsfreies Überleben (<i>progression free survival</i>, PFS)
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Die Fallzahlplanung basiert auf einem Äquivalenztest des Mittelwerts unter Verwendung von zwei einseitigen Tests basierend auf Daten aus einem 2-mal-2-Crossover-Design.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Annahmen für den Endpunkt AUC: <ul style="list-style-type: none"> ○ 70 Patienten ○ Signifikanzniveau: 5 % ○ Power: 0,9 ○ Intra-Subjekt-Variationskoeffizient: 0,41 ○ Äquivalenzgrenzen des Mittelwerts: 0,80 und 1,25 ○ Anteil nicht auswertbarer Patienten: 20 % <p>Insgesamt mussten ca. 85 Probanden randomisiert werden.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Es waren keine Zwischenanalysen geplant.</p> <p>Der Sponsor konnte die Studie aufgrund von Sicherheitsbedenken, mangelnder Wirksamkeit oder Problemen bei der Durchführbarkeit vorzeitig beenden.</p>
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Zuteilung erfolgte mittels eines <i>Interactive Web Response System</i> , welches die Randomisierungsliste erzeugte und die Patienten 1:1 den Studienarmen zuteilte.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Blockrandomisierung (keine Angaben zur Blockgröße) ohne Stratifizierung
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob	Die Zuteilung erfolgte mittels eines <i>Interactive Web Response System</i> , welches die Randomisierungsliste erzeugte und die Patienten 1:1 den Studienarmen zuteilte.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Zuteilung erfolgte mittels eines <i>Interactive Web Response System</i> , welches die Randomisierungsliste erzeugte und die Patienten 1:1 den Studienarmen zuteilte.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Nicht zutreffend, da es sich um eine unverblindete Studie handelte.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht relevant, da es sich um eine unverblindete Studie handelte.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p><u>Analysepopulationen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>All Subject Analysis Set</u> Enthält alle gescreenten Patienten, einschließlich derer, die die Einschlusskriterien der Studie nicht erfüllen. Dieser Datensatz wurde nur für das Screening verwendet • <u>Randomized Subject Analysis Set</u> Enthält alle in die Studie randomisierten Patienten. Dieser Datensatz wurde nur für die Verteilung der Patienten verwendet. • <u>Intention-To-Treat (ITT) Analysis Set</u> Enthält alle in die Studie randomisierten Patienten. Diese Analyseset wurde für die Auswertung des Ansprechens herangezogen, da dies eine Anforderung der EMA im Zulassungsprozess war. Das <i>ITT Analysis Set</i> enthält lediglich zwei Patienten mehr als das <i>Efficacy Analysis Set</i>. Diese beiden Patienten schieden allerdings vor der ersten Verabreichung der Studienmedikation aus der Studie aus. <p><u>Primärer Endpunkt</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Pharmacokinetics Analysis Set</u>

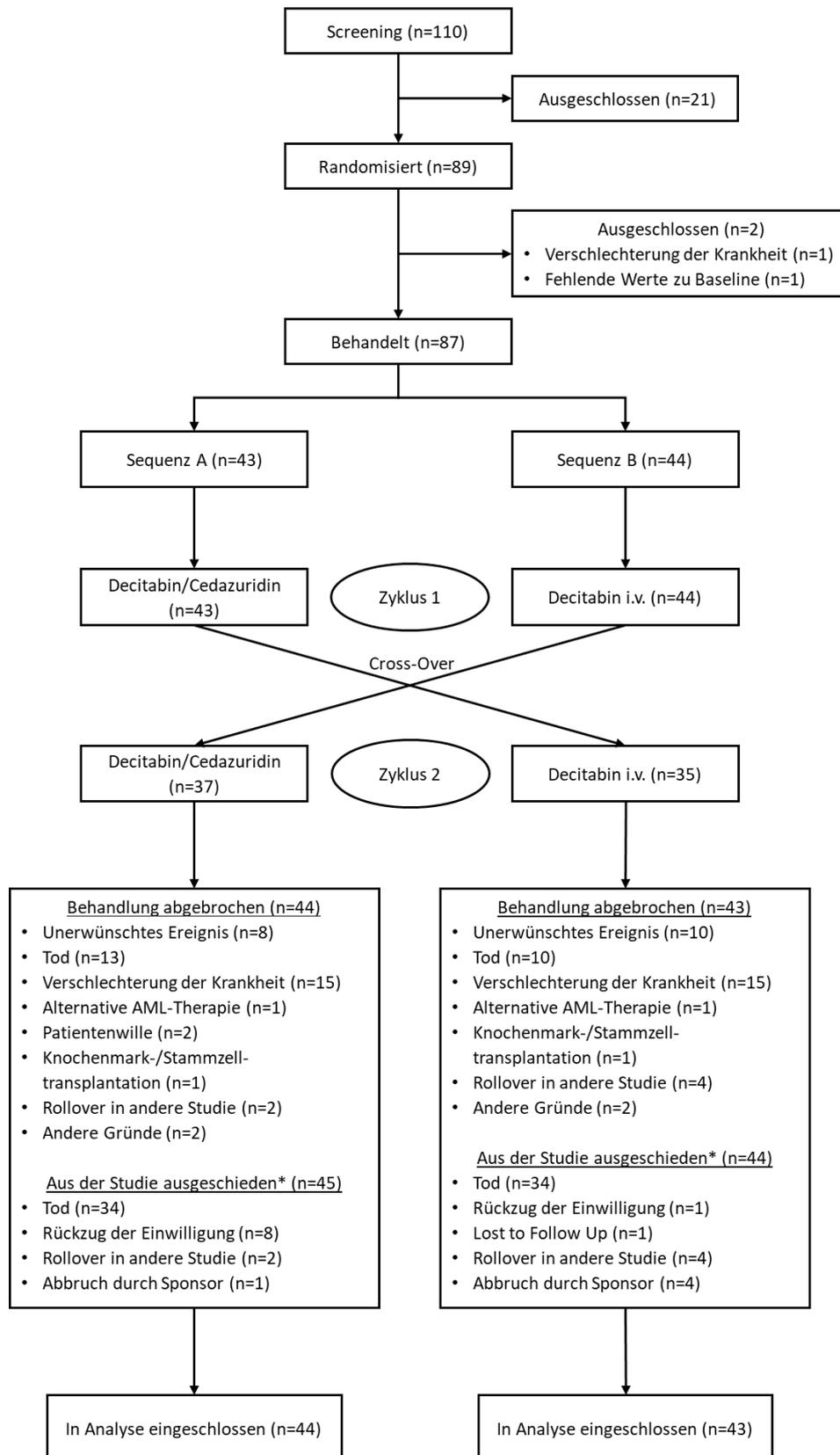
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Für die Analyse wurden zwei PK-Analysesets verwendet.</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ <u>Primary Endpoint PK Analysis Set</u> Enthält alle Patienten, die in Zyklus 1 und Zyklus 2 i.v. Decitabin und die orale Fixkombination Decitabin / Cedazuridin an 5 konsekutiven Tagen erhalten haben und die folgenden Kriterien erfüllen: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Decitabin / Cedazuridin: Vollständige Dosis (d. h. an fünf konsekutiven Tagen) innerhalb von drei Stunden nach dem geplanten Verabreichungszeitpunkt und kein Erbrechen innerhalb von sechs Stunden nach der Verabreichung ▪ i.v. Decitabin: Vollständige Dosis als einstündige Infusion ▪ Mindestens zwei Tage mit auswertbaren Decitabin AUC₀₋₂₄-Messung im Decitabin / Cedazuridin-Zyklus, d. h. Tag 1 und entweder Tag 2 oder Tag 5 ○ <u>Overall PK Analysis Set</u> Enthält Patienten, die die folgenden Kriterien erfüllen: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Beliebige Menge der Studienmedikation erhalten ▪ Einhaltung des Protokolls insoweit, dass PK-Proben wie geplant genommen werden können ▪ Ausreichend Proben liegen vor, um die Plasmakonzentration von Decitabin, Cedazuridin und dem Cedazuridin-Epimer messen zu können <p><u>Primärer PK-Endpunkt</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Berechnet anhand des Primary Endpoint PK Analysis Set ○ Äquivalenzanalyse der 5-Tages-AUC₀₋₂₄ von Plasma-Decitabin für die orale Fixkombination Decitabin / Cedazuridin verglichen mit i.v. Decitabin <ul style="list-style-type: none"> • <u>Pharmacodynamics Analysis Set</u> Umfasst Probanden, die eine beliebige Menge an Behandlungen erhalten haben und für die jeweils Daten zur <i>LINE-1</i>-Methylierung an Tag 1 von Zyklus 1 oder 2 sowie entweder an Tag 8 oder an Tag 15 des entsprechenden Zyklus vorlagen. <p><u>Sekundäre Endpunkte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Efficacy Analysis Set</u>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Enthält alle Patienten, die eine beliebige Menge Studienmedikation erhalten haben. Ein Ausschluss von Patienten aus der Analyse aufgrund von Protokollverletzungen fand nicht statt. Die Patienten wurden für die Behandlungssequenz ausgewertet, die ihrer Randomisierung entsprach.</p> <p><u>Sicherheitsendpunkte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Safety Analysis Set</u> Enthält alle Patienten, die eine beliebige Menge Studienmedikation erhalten haben. In der Sicherheitsanalyse war der Ausschluss von Patienten aufgrund von Protokollverletzungen nicht gestattet. Patienten wurden entsprechend der erhaltenen Behandlung in der jeweiligen Behandlungssequenz ausgewertet. <p>Die Analysen wurden durchgeführt, nachdem alle auswertbaren Probanden den ersten und den zweiten Zyklus abgeschlossen hatten.</p> <p><u>Statistische Auswertung der primären Endpunkte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Pharmakokinetik</u> Decitabin-Exposition (5-Tages-AUC₀₋₂₄): <ul style="list-style-type: none"> ○ Der Vergleich der 5-Tages-AUC₀₋₂₄ zwischen der Fixkombination Decitabin / Cedazuridin und i.v. Decitabin wurde anhand einer Mixed-Effect-Model-Analyse durchgeführt, die auf die logarithmierte (ln-transformierte) 5-Tages-AUC₀₋₂₄ angewendet wurde. • <u>Pharmakodynamik</u> Maximale %LINE-1-Demethylierung: <ul style="list-style-type: none"> ○ Für jeden der beiden Zyklen (Zyklus 1 und 2) werden die Daten der LINE-1-Methylierung deskriptiv nach Studienvisite und Behandlung zusammengefasst. Die maximale %LINE-1-Demethylierung wird ebenfalls deskriptiv nach Behandlung zusammengefasst. Für die mittlere maximale %LINE-1-Demethylierung der Fixkombination Decitabin / Cedazuridin und i.v. Decitabin in Zyklus 1 und 2 werden zudem die 95-%-Konfidenzintervalle berechnet. <p><u>Statistische Auswertung der sekundären Endpunkte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Für die Auswertung der Wirksamkeitsendpunkte wurden ausschließlich deskriptive statistische Methoden angewendet, eine vergleichende Auswertung zwischen den Behandlungssequenzen (Studienarmen) wurde nicht durchgeführt.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> Für das EFS, das PFS sowie für die Dauer des Ansprechens wurden Ereigniszeitanalysen anhand der Kaplan-Meier-Methode durchgeführt und Kaplan-Meier-Plots erstellt. Der Median, die Quartile und das 95-%-Konfidenzintervall für die Ereigniszeit des OS wurden anhand der Kaplan-Meier-Methode und der log-log-Transformation der Überlebensfunktion geschätzt.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Weitere Analysen für die Studie werden durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <u>Primäranalyseplan</u> Die primären und sekundären Endpunkte werden analysiert, wenn mindestens 118 auswertbare Probanden mit MDS / CMML die ersten beiden Behandlungszyklen abgeschlossen haben <u>Endgültige Analyse</u> Die primären und sekundären Endpunkte werden analysiert, wenn etwa 200 Probanden eingeschlossen und sechs Monate nachbeobachtet wurden. <u>Subgruppenanalyse</u> Es können Subgruppenanalysen z.B. nach Alterskategorie (< 75 Jahre, ≥ 75 Jahre) durchgeführt werden
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	<p>Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die</p> <p>a) randomisiert wurden,</p> <p>b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben,</p> <p>c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden</p>	<p>a) Randomisiert: 89 Patienten</p> <p>b) Randomisiert und behandelt: 87 Patienten</p> <p>c) Für die Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt: 87 Patienten</p>
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p><u>Sequenz A:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Decitabin / Cedazuridin in Zyklus 1, i.v. Decitabin in Zyklus 2 Ein Patient wurde randomisiert, aber aufgrund sich verschlechternder Erkrankung nicht behandelt. Der Patient verstarb an Tag 48. <p><u>Sequenz B:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> i.v. Decitabin in Zyklus 1, Decitabin / Cedazuridin in Zyklus 2

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> Ein Patient wurde randomisiert, aber nicht behandelt, weil verschiedene Untersuchungen nicht durchgeführt wurden bzw. die Daten nicht auswertbar waren. Der Patient wurde aus der Studie ausgeschlossen
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Die Studie startete am 7. Januar 2020 mit dem Einschluss des ersten Patienten und endete am 25. Mai 2023 (<i>final database lock</i>).
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie endete wie geplant.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.



* Enthält Patienten, die vor Beginn der Behandlung aus der Studie ausgeschieden sind.

Abbildung 4-8 (Anhang): Patientenfluss in der Studie ASTX727-02

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-92 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ASTX727-02

Studie: ASTX727-02

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
ASTX727-02 Protocol	
ASTX727-02 Statistical Analysis Plan	SAP
ASTX727-02 Clinical Study Report	CSR

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

- ja** Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien
- nein** Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Bei der Studie handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, offene Cross-Over-Studie der Phase III, die sich in eine aktiv-kontrollierte und eine einarmige Phase gliedert. Da die aktiv-kontrollierte Phase der Studie nicht den Einschlusskriterien für RCT entspricht (Anwendungsdauer der Fixkombination Decitabin / Cedazuridin ist zu kurz) und zudem die Wirksamkeitsendpunkte erst in der einarmigen Phase der Studie erhoben wurden, wird die Studie als einarmige Studie dargestellt.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

- ja** **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

- ja** **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend. Es wird nur die einarmige Phase der Studie ASTX727-02 dargestellt.

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

- ja** **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend. Es wird nur die einarmige Phase der Studie ASTX727-02 dargestellt.

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie, in der die Patienten sowohl Decitabin als intravenöse Darreichungsform als auch die orale Fixkombination Decitabin / Cedazuridin erhielte. Das Ergebnis der Wirksamkeitsendpunkte beruht zudem auf objektiv erhobenen Parametern und kann somit weder von den Patienten noch vom behandelnden Studienpersonal direkt beeinflusst werden.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie, in der die Patienten sowohl Decitabin als intravenöse Darreichungsform als auch die orale Fixkombination Decitabin / Cedazuridin erhielte. Das Ergebnis der Wirksamkeitsendpunkte beruht zudem auf objektiv erhobenen Parametern und kann somit weder von den Patienten noch vom behandelnden Studienpersonal direkt beeinflusst werden.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend. Es wird nur die einarmige Phase der Studie ASTX727-02 dargestellt. Für einarmige Studien erfolgt keine Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Gesamtüberleben

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegt keine Verblindung vor.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Beim Ereignis *Tod* des Endpunkts *Gesamtüberleben* handelt es sich um einen objektiv feststellbaren Parameter. Zudem liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor und sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial des Endpunkts beeinflussen könnten, sind ebenfalls nicht vorhanden. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Gesamtüberleben wird dementsprechend als niedrig eingestuft und die Aussagesicherheit als hoch.

Endpunkt: Ansprechen**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegt keine Verblindung vor.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können **ja** **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt *Ansprechen* wird anhand objektiv feststellbarer Parameter erhoben und bewertet. Zudem liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor und sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial des Endpunkts beeinflussen könnten, sind ebenfalls nicht vorhanden. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts *Ansprechen* wird dementsprechend als niedrig eingestuft und die Aussagesicherheit als hoch.

Endpunkt: Ereignisfreies Überleben**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegt keine Verblindung vor.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** **ja** **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt *Ereignisfreies Überleben* wird anhand von objektiv erhobenen Parametern bewertet. Zudem liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor und sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial des Endpunkts beeinflussen könnten, sind ebenfalls nicht vorhanden. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts *Ereignisfreies Überleben* wird dementsprechend als niedrig eingestuft und die Aussagesicherheit als hoch.

Endpunkt: Progressionsfreies Überleben**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegt keine Verblindung vor.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können **ja** **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt *Progressionsfreies Überleben* wird anhand von objektiv erhobenen Parametern bewertet. Zudem liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor und sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial des Endpunkts beeinflussen könnten, sind ebenfalls nicht vorhanden. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts *Progressionsfreies Überleben* wird dementsprechend als niedrig eingestuft und die Aussagesicherheit als hoch.

Endpunkt: Transfusionsunabhängigkeit**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegt keine Verblindung vor.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können **ja** **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt *Transfusionsunabhängigkeit* wird anhand von objektiven Parametern erhoben und bewertet. Zudem liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor und sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial des Endpunkts beeinflussen könnten, sind ebenfalls nicht vorhanden. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts *Transfusionsunabhängigkeit* wird dementsprechend als niedrig eingestuft und die Aussagesicherheit als hoch.

Endpunkt: Decitabin-Exposition**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegt keine Verblindung vor.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können **ja** **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt *Decitabin-Exposition* wird anhand von objektiven Parametern erhoben und bewertet. Zudem liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor und sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial des Endpunkts beeinflussen könnten, sind ebenfalls nicht vorhanden. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts *Decitabin-Exposition* wird dementsprechend als niedrig eingestuft und die Aussagesicherheit als hoch.

Endpunkt: Maximale %LINE-1-Demethylierung**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegt keine Verblindung vor.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können **ja** **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt *Maximale %LINE-1-Demethylierung* wird anhand von objektiven Parametern erhoben und bewertet. Zudem liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor und sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial des Endpunkts beeinflussen könnten, sind ebenfalls nicht vorhanden. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts *Maximale %LINE-1-Demethylierung* wird dementsprechend als niedrig eingestuft und die Aussagesicherheit als hoch.

Endpunkt: Verträglichkeit**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegt keine Verblindung vor.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** **ja** **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung des Endpunkts *Verträglichkeit* erfolgt patientenberichtet sowie basierend auf Laborparametern. Es wird nur die einarmige Phase der Studie ASTX727-02 dargestellt. Bei einarmigen Studien ist davon auszugehen, dass patientenberichtete Endpunkte einem hohen Verzerrungspotenzial unterliegen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunkts, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

- ja**
- nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

- niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

Anhang 4-G: Ergänzende Tabellen

Ergänzende Tabellen zum Abschnitt 4.3.2.3.2 sind separat im Dokument *2024-02-28_Modul4A_Decitabin_Cedazuridin_Anhang_4-G.pdf* aufgeführt.