

# Decitabin/Cedazuridin (akute myeloische Leukämie)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

A horizontal bar composed of 18 rectangular segments of varying shades of blue and grey. The word 'DOSSIERBEWERTUNG' is written in white capital letters on a dark blue segment that spans across the middle of the bar.

## DOSSIERBEWERTUNG

Projekt: A24-29

Version: 1.0

Stand: 29.05.2024

IQWiG-Berichte – Nr. 1798

DOI: 10.60584/A24-29

# Impressum

## Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

## Thema

Decitabin/Cedazuridin (akute myeloische Leukämie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

## Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

## Datum des Auftrags

04.03.2024

## Interne Projektnummer

A24-29

## DOI-URL

<https://dx.doi.org/10.60584/A24-29>

## Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen  
Im Mediapark 8  
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: [berichte@iqwig.de](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

### **Zitiervorschlag**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Decitabin/Cedazuridin (akute myeloische Leukämie); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2024 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://dx.doi.org/10.60584/A24-29>.

### **Schlagwörter**

Decitabin, Cedazuridin, Leukämie – Myeloische – Akute, Nutzenbewertung

### **Keywords**

Decitabine, Cedazuridine, Leukemia – Myeloid – Acute, Benefit Assessment

### **Medizinisch-fachliche Beratung**

Für die vorliegende Dossierbewertung wurde keine Beraterin / kein Berater zu medizinisch-fachlichen Fragen eingebunden.

### **Beteiligung von Betroffenen**

Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung wurden keine Betroffenen eingebunden

### **An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG**

- Raphaela Gorris
- Christiane Balg
- Merlin Bittlinger
- Tobias Effertz
- Simone Heß
- Philip Kranz
- Ana Liberman
- Katherine Rascher

# Inhaltsverzeichnis

	<b>Seite</b>
<b>1</b>	
<b>Hintergrund.....</b>	<b>1</b>
<b>1.1</b>	
<b>Zugelassenes Anwendungsgebiet .....</b>	<b>1</b>
<b>1.2</b>	
<b>Verlauf des Projekts .....</b>	<b>1</b>
<b>1.3</b>	
<b>Verfahren der frühen Nutzenbewertung .....</b>	<b>1</b>
<b>1.4</b>	
<b>Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments.....</b>	<b>2</b>
<b>Teil I: Nutzenbewertung .....</b>	<b>I.1</b>
<b>Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie.....</b>	<b>II.1</b>

## **1 Hintergrund**

### **1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet**

Die vorliegende Dossierbewertung bezieht sich auf folgendes Anwendungsgebiet:

Decitabin/Cedazuridin wird angewendet als Monotherapie bei der Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML), für die eine Standard-Induktionstherapie nicht infrage kommt.

### **1.2 Verlauf des Projekts**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Decitabin/Cedazuridin gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 04.03.2024 übermittelt.

Für die vorliegende Bewertung war grundsätzlich die Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin oder eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) vorgesehen. Diese Beratung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis umfassen. Darüber hinaus sollte bei Bedarf eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen. Zudem war grundsätzlich die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. In der vorliegenden besonderen Bewertungssituation – der pU legt selbst keine Daten zur Ableitung eines Zusatznutzens vor – wurde auf die Einbindung externer Sachverständiger und Betroffener bzw. Patientenorganisationen verzichtet.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

### **1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung**

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der

Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)).

#### 1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 2 Teile, jeweils ggf. plus Anhänge. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

<b>Teil I – Nutzenbewertung</b>	
Kapitel I 1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Kapitel I 2 bis I 5	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
<b>Teil II – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie</b>	
Kapitel II 1 und II 2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [1]). Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

## Teil I: Nutzenbewertung

# I Inhaltsverzeichnis

	<b>Seite</b>
I Tabellenverzeichnis .....	I.3
I Abkürzungsverzeichnis .....	I.4
I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung .....	I.5
I 2 Fragestellung.....	I.8
I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool .....	I.9
I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen .....	I.11
I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.12
I 6 Literatur .....	I.13
I Anhang A Suchstrategien.....	I.14
I Anhang B Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	I.15

## I Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments .....	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Decitabin/Cedazuridin.....	I.5
Tabelle 3: Decitabin/Cedazuridin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	I.7
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Decitabin/Cedazuridin.....	I.8
Tabelle 5: Decitabin/Cedazuridin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens ....	I.12

## I Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AML	akute myeloische Leukämie
AUC	Area under the Curve
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch

## I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

### Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Decitabin/Cedazuridin gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 04.03.2024 übermittelt.

### Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens der Fixkombination aus Decitabin und Cedazuridin (im Folgenden Decitabin/Cedazuridin) im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML), für die eine Standard-Induktionstherapie nicht infrage kommt.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Decitabin/Cedazuridin

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a, b, c</sup>
Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie <sup>d</sup> , für die eine Standard-Induktionstherapie nicht infrage kommt	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Azacitidin</li><li>oder</li><li>▪ <b>Decitabin</b></li><li>oder</li><li>▪ Glasdegib in Kombination mit niedrig dosiertem Cytarabin</li><li>oder</li><li>▪ Venetoclax in Kombination mit Azacitidin</li><li>oder</li><li>▪ Venetoclax in Kombination mit Decitabin</li></ul>
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU gemäß der Einschlusskriterien in Modul 4 A Abschnitt 4.2.2 <b>fett</b> markiert.</p> <p>b. Es wird davon ausgegangen, dass für alle Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet zum Zeitpunkt der Therapie mit Decitabin/Cedazuridin eine alleinige Best-supportive-Care-Behandlung nicht infrage kommt.</p> <p>c. Der Zusatznutzen kann gegenüber einer der genannten Therapieoptionen nachgewiesen werden; in der Regel kann dies im Rahmen einer Single-Komparator-Studie erfolgen.</p> <p>d. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass Patientinnen und Patienten mit akuter Promyelozytenleukämie nicht vom Anwendungsgebiet umfasst sind. Diese Patientenpopulation unterscheidet sich in Ätiologie und therapeutischem Vorgehen.</p> <p>AML: akute myeloische Leukämie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>	

Der pU folgt der Festlegung des G-BA und wählt Decitabin als zweckmäßige Vergleichstherapie.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

### **Ergebnisse**

Durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools wurde übereinstimmend mit der Einschätzung des pU keine relevante Studie zum Vergleich von Decitabin/Cedazuridin mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA identifiziert. Der pU führt eine Informationsbeschaffung zu weiteren Untersuchungen mit Decitabin/Cedazuridin durch und identifiziert die RCT ASTX727-02, auf deren Basis die Zulassung von Decitabin/Cedazuridin erfolgte. Der pU beschreibt in seinem Dossier zwar, dass die Studie ASTX727-02 für die Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet ist, legt sie jedoch als bestmöglich verfügbare Evidenz für Decitabin/Cedazuridin zur Darstellung des medizinischen Nutzens im Dossier vor. Aus der Studie leitet er einen medizinischen Nutzen auf Basis der oralen Darreichungsform von Decitabin/Cedazuridin ab, die aus seiner Sicht eine geringere Therapiebelastung für die Patientinnen und Patienten bedeutet und daher einen Zusatznutzen begründet.

Das Vorgehen des pU ist nicht sachgerecht. Bei der Studie ASTX727-02 handelt es sich um eine offene RCT zur Untersuchung von oral verabreichtem Decitabin/Cedazuridin im Vergleich zu intravenös verabreichtem Decitabin. Das Design der Studie ASTX727-02 führt dazu, dass die Studie für die Bewertung des Zusatznutzens von Decitabin/Cedazuridin bei Patientinnen und Patienten mit einer neu diagnostizierten AML, für die eine Standard-Induktionschemotherapie nicht infrage kommt, nicht geeignet ist. Grund dafür ist, dass die Behandlungsdauer sowohl für Decitabin/Cedazuridin als auch für die Vergleichstherapie Decitabin in der kontrollierten Phase der Studie ASTX727-02, die einen Vergleich von Decitabin/Cedazuridin mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie erlauben würde, mit jeweils 1 Behandlungszyklus zu kurz ist. Denn sowohl für Decitabin/Cedazuridin als auch für die Vergleichstherapie Decitabin sieht die jeweilige Fachinformation eine Mindestbehandlungsdauer von 4 Zyklen vor. Der pU legt somit keine geeigneten Daten zur Ableitung eines Zusatznutzens von Decitabin/Cedazuridin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

### **Ergebnisse zum Zusatznutzen**

Für die Bewertung von Decitabin/Cedazuridin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter AML, für die eine Standard-Induktionschemotherapie nicht infrage kommt, liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von

Decitabin/Cedazuridin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

**Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Decitabin/Cedazuridin.

Tabelle 3: Decitabin/Cedazuridin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a, b, c</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie <sup>d</sup> , für die eine Standard-Induktionstherapie nicht infrage kommt	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Azacitidin</li> <li>oder</li> <li>▪ <b>Decitabin</b></li> <li>oder</li> <li>▪ Glasdegib in Kombination mit niedrig dosiertem Cytarabin</li> <li>oder</li> <li>▪ Venetoclax in Kombination mit Azacitidin</li> <li>oder</li> <li>▪ Venetoclax in Kombination mit Decitabin</li> </ul>	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU gemäß der Einschlusskriterien in Modul 4 A Abschnitt 4.2.2 fett markiert.</p> <p>b. Es wird davon ausgegangen, dass für alle Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet zum Zeitpunkt der Therapie mit Decitabin/Cedazuridin eine alleinige Best-supportive-Care-Behandlung nicht infrage kommt.</p> <p>c. Der Zusatznutzen kann gegenüber einer der genannten Therapieoptionen nachgewiesen werden; in der Regel kann dies im Rahmen einer Single-Komparator-Studie erfolgen.</p> <p>d. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass Patientinnen und Patienten mit akuter Promyelozytenleukämie nicht vom Anwendungsgebiet umfasst sind. Diese Patientenpopulation unterscheidet sich in Ätiologie und therapeutischem Vorgehen.</p> <p>AML: akute myeloische Leukämie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

## I 2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens der Fixkombination aus Decitabin und Cedazuridin (im Folgenden Decitabin/Cedazuridin) im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML), für die eine Standard-Induktionschemotherapie nicht infrage kommt.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Decitabin/Cedazuridin

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a, b, c</sup>
Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie <sup>d</sup> , für die eine Standard-Induktionschemotherapie nicht infrage kommt	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Azacitidin</li> <li>oder</li> <li>▪ <b>Decitabin</b></li> <li>oder</li> <li>▪ Glasdegib in Kombination mit niedrig dosiertem Cytarabin</li> <li>oder</li> <li>▪ Venetoclax in Kombination mit Azacitidin</li> <li>oder</li> <li>▪ Venetoclax in Kombination mit Decitabin</li> </ul>
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU gemäß der Einschlusskriterien in Modul 4 A Abschnitt 4.2.2 <b>fett</b> markiert.</p> <p>b. Es wird davon ausgegangen, dass für alle Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet zum Zeitpunkt der Therapie mit Decitabin/Cedazuridin eine alleinige Best-supportive-Care-Behandlung nicht infrage kommt.</p> <p>c. Der Zusatznutzen kann gegenüber einer der genannten Therapieoptionen nachgewiesen werden; in der Regel kann dies im Rahmen einer Single-Komparator-Studie erfolgen.</p> <p>d. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass Patientinnen und Patienten mit akuter Promyelozytenleukämie nicht vom Anwendungsgebiet umfasst sind. Diese Patientenpopulation unterscheidet sich in Ätiologie und therapeutischem Vorgehen.</p> <p>AML: akute myeloische Leukämie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>	

Der pU folgt der Festlegung des G-BA und wählt Decitabin als zweckmäßige Vergleichstherapie.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

### **I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool**

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienlisten zu Decitabin/Cedazuridin (Stand zum 15.12.2023)
- bibliografische Recherchen zu Decitabin/Cedazuridin (letzte Suche am 15.12.2023)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Decitabin/Cedazuridin (letzte Suche am 15.12.2023)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Decitabin/Cedazuridin (letzte Suche am 15.12.2023)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Decitabin/Cedazuridin (letzte Suche am 21.03.2024), Suchstrategien siehe I Anhang A

#### **Direkter Vergleich**

Durch die Überprüfung wurde übereinstimmend mit der Einschätzung des pU keine relevante randomisierte kontrollierte Studie (RCT) zum Vergleich von Decitabin/Cedazuridin mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA identifiziert.

#### **Weitere Untersuchungen**

Der pU führt eine Informationsbeschaffung zu weiteren Untersuchungen mit Decitabin/Cedazuridin durch und identifiziert die RCT ASTX727-02 [2], auf deren Basis die Zulassung von Decitabin/Cedazuridin erfolgte. Eine Informationsbeschaffung zu weiteren Untersuchungen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie führt der pU nicht durch.

Auf eine Überprüfung der Vollständigkeit des vom pU vorgelegten Studienpools wird verzichtet, da die vom pU unter weiteren Untersuchungen vorgelegten Daten nicht für die Nutzenbewertung geeignet sind. Die Nichteignung wird im Folgenden begründet.

#### ***Vorgelegte Evidenz des pU***

Der pU beschreibt in seinem Dossier zwar, dass die Studie ASTX727-02 für die Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet ist, legt sie jedoch als bestmöglich verfügbare Evidenz für Decitabin/Cedazuridin zur Darstellung des medizinischen Nutzens im Dossier vor. Aus der Studie leitet er einen medizinischen Nutzen auf Basis der oralen Darreichungsform von Decitabin/Cedazuridin ab, die aus seiner Sicht eine geringere Therapiebelastung für die Patientinnen und Patienten bedeutet und daher einen Zusatznutzen begründet.

Das Vorgehen des pU ist nicht sachgerecht. Bei der Studie ASTX727-02 handelt es sich um eine offene RCT zur Untersuchung von oral verabreichtem Decitabin/Cedazuridin im Vergleich zu intravenös verabreichtem Decitabin bei Patientinnen und Patienten mit myelodysplastischem Syndrom, chronischer myelomonozytärer Leukämie oder AML. Im Dossier legt der pU Auswertungen zu dem in Europa und Kanada durchgeführten Teil der Studie vor, der ausschließlich Patientinnen und Patienten mit AML umfasst. Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit einer neu diagnostizierten *de novo* oder sekundären AML, für die eine Standard-Induktionschemotherapie nicht geeignet ist. Die Studie besteht aus 2 konsekutiven Phasen: einer aktiv kontrollierten Phase sowie einer 1-armigen Extensionsphase. Die Studie besteht aus 2 konsekutiven Phasen: einer aktiv kontrollierten Phase sowie einer 1-armigen Extensionsphase. Zu Beginn der aktiv kontrollierten Phase wurden insgesamt 89 Patientinnen und Patienten mit AML den beiden Behandlungsarmen in einem Verhältnis von 1:1 randomisiert zugeteilt. Die Behandlung erfolgte mit Decitabin/Cedazuridin bzw. Decitabin für die Dauer von 1 Zyklus (à 28 Tage) gefolgt von einem Behandlungswechsel auf die jeweils andere Therapie für die Dauer von 1 weiteren Zyklus. Im Anschluss an diese beiden Behandlungszyklen erhielten alle Patientinnen und Patienten im Rahmen der 1-armigen Phase der Studie Decitabin/Cedazuridin bis zur Krankheitsprogression oder inakzeptablen Toxizität. Primärer Endpunkt der Studie war die 5-Tages-Gesamtexposition von Decitabin nach der Behandlung mit der Fixkombination Decitabin/Cedazuridin im Vergleich zu intravenös verabreichtem Decitabin (gemessen mittels Area under the Curve [AUC]).

Das Design der Studie ASTX727-02 führt dazu, dass die Studie für die Bewertung des Zusatznutzens von Decitabin/Cedazuridin bei Patientinnen und Patienten mit einer neu diagnostizierten AML, für die eine Standard-Induktionschemotherapie nicht infrage kommt, nicht geeignet ist. Laut Fachinformation muss eine Behandlung mit Decitabin/Cedazuridin für mindestens 4 Behandlungszyklen à 28 Tagen erfolgen [3]. Auch die Behandlung mit intravenös verabreichtem Decitabin wird gemäß Fachinformation für mindestens 4 Behandlungszyklen à 28 Tagen empfohlen [4]. Folglich ist die Behandlungsdauer sowohl für Decitabin/Cedazuridin als auch für die Vergleichstherapie Decitabin in der kontrollierten Phase der Studie ASTX727-02, die einen Vergleich von Decitabin/Cedazuridin mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie erlauben würde, mit jeweils 1 Behandlungszyklus zu kurz. Der pU legt somit keine geeigneten Daten zur Ableitung eines Zusatznutzens von Decitabin/Cedazuridin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

#### **I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen**

Für die Bewertung von Decitabin/Cedazuridin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter AML, für die eine Standard-Induktionstherapie nicht infrage kommt, liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Decitabin/Cedazuridin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

## I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Tabelle 5 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Decitabin/Cedazuridin im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 5: Decitabin/Cedazuridin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a, b, c</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie <sup>d</sup> , für die eine Standard-Induktionstherapie nicht infrage kommt	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Azacitidin</li> <li>oder</li> <li>▪ <b>Decitabin</b></li> <li>oder</li> <li>▪ Glasdegib in Kombination mit niedrig dosiertem Cytarabin</li> <li>oder</li> <li>▪ Venetoclax in Kombination mit Azacitidin</li> <li>oder</li> <li>▪ Venetoclax in Kombination mit Decitabin</li> </ul>	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU gemäß der Einschlusskriterien in Modul 4 A Abschnitt 4.2.2 <b>fett</b> markiert.</p> <p>b. Es wird davon ausgegangen, dass für alle Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet zum Zeitpunkt der Therapie mit Decitabin/Cedazuridin eine alleinige Best-supportive-Care-Behandlung nicht infrage kommt.</p> <p>c. Der Zusatznutzen kann gegenüber einer der genannten Therapieoptionen nachgewiesen werden; in der Regel kann dies im Rahmen einer Single-Komparator-Studie erfolgen.</p> <p>d. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass Patientinnen und Patienten mit akuter Promyelozytenleukämie nicht vom Anwendungsgebiet umfasst sind. Diese Patientenpopulation unterscheidet sich in Ätiologie und therapeutischem Vorgehen.</p> <p>AML: akute myeloische Leukämie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der einen Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen ableitet.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

## I 6 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. Astex Pharmaceuticals. 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) [online]. 2017 [Zugriff: 31.05.2023]. URL: <https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03306264>.
3. Otsuka Pharma. Inaqovi 35 mg/100 mg Filmtabletten [online]. 2023 [Zugriff: 05.03.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
4. Janssen-Cilag International. Dacogen 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2021 [Zugriff: 19.03.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.

## I Anhang A Suchstrategien

### Studienregister

#### *Suche zu Decitabin/Cedazuridin*

##### **1. ClinicalTrials.gov**

Anbieter: *U.S. National Institutes of Health*

- URL: <https://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

<b>Suchstrategie</b>
(Acute Myeloid Leukemia OR AML) [Condition/disease] AND (decitabine AND cedazuridine) OR ASTX-727 [Other terms]

##### **2. EU Clinical Trials Register**

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

<b>Suchstrategie</b>
(decitabine* AND cedazuridine*) OR ASTX-727 OR ASTX727 OR (ASTX 727)

##### **3. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal**

Anbieter: *World Health Organization*

- URL: <https://trialsearch.who.int>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

<b>Suchstrategie</b>
(Acute Myeloid Leukemia OR AML) AND ((decitabine AND cedazuridine) OR ASTX-727 OR ASTX727 OR ASTX 727)

## I Anhang B Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

### **„Dosierung und Art der Anwendung**

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

### **Dosierung**

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

### *Dosisanpassungen*

#### Hämatologische Nebenwirkungen

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

*Wenn keine aktiven Erkrankungen vorliegen:*

- *Bei Besserung der hämatologischen Werte (ANC mindestens  $1,0 \times 10^9 / l$  und Thrombozytenzahl mindestens  $50 \times 10^9 / l$ ) innerhalb von 2 Wochen nach dem letzten Behandlungszyklus ist die Behandlung mit der gleichen Dosis fortzusetzen.*
- *Wenn keine Besserung der hämatologischen Werte (ANC mindestens  $1,0 \times 10^9 / l$  und Thrombozytenzahl mindestens  $50 \times 10^9 / l$ ) innerhalb von 2 Wochen nach dem letzten Behandlungszyklus eintritt:*
  - *Die Behandlung muss um bis zu weitere 2 Wochen aufgeschoben werden UND*
  - *Der Patient muss die Behandlung an den Tagen 1 bis 4 mit einer verringerten Dosis fortsetzen. Bleibt die Myelosuppression nach einer Dosisverringering bestehen, sind weitere Dosisverringeringe gemäß der in Tabelle 1-13 aufgeführten Reihenfolge zu erwägen.*
  - *Je nach klinischer Notwendigkeit bleibt die Dosis bei anschließenden Zyklen gleich oder wird erhöht.*

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

Tabelle 1-13: Empfohlene Dosisverringierungen bei Myelosuppression

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

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

#### Nicht-hämatologische Nebenwirkungen

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

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

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

#### **Art der Anwendung**

*Inaqovi® ist zum Einnehmen. Die Tabletten müssen jeden Tag zu etwa dem gleichen Zeitpunkt im Ganzen mit Wasser geschluckt werden. Es dürfen 2 Stunden vor und 2 Stunden nach Einnahme des Arzneimittels keine Nahrungsmittel verzehrt werden, um ein mögliches Ausbleiben der Wirksamkeit zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation). Um Hautkontakt oder die Freisetzung der Wirkstoffe in die Luft zu verhindern, dürfen die Tabletten nicht zerkaut, zerdrückt oder zerbrochen werden. Inaqovi® ist ein zytotoxisches Arzneimittel. Hinweise zur ordnungsgemäßen Handhabung und Entsorgung, siehe Abschnitt 6.6 der Fachinformation.*

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

### **Myelosuppression**

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

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

### **Neutropenie**

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

### **Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums**

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

### **Leberfunktionsstörung**

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

### **Nierenfunktionsstörung**

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

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

### **Kardiale Erkrankungen**

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

### **Differenzierungssyndrom**

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

### **Anwendung von Antiemetika**

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

### **Sonstige Bestandteile**

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

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

## **Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

### ***Wirkung anderer Arzneimittel auf Inaqovi®***

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

#### **Cytidin-Desaminase-Inhibitoren**

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

### ***Wirkung von Inaqovi® auf andere Arzneimittel***

Arzneimittel, die durch Cytidin-Desaminase verstoffwechselt werden

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

#### **Nahrung**

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

## **Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

### ***Frauen im gebärfähigen Alter / Kontrazeption bei Männern und Frauen***

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

### **Schwangerschaft**

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

### **Stillzeit**

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

### **Fertilität**

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

### **Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

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

## **Überdosierung**

### **Anzeichen und Symptome**

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

### **Behandlung**

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

## **Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

### **Sichere Handhabung der Inaqovi® Filmtabletten**

*Die Handhabung der Inaqovi® Filmtabletten sollte gemäß der Leitlinien zur Handhabung zytotoxischer Arzneimittel erfolgen unter Beachtung der aktuellen lokalen Empfehlungen und / oder Vorschriften. Sofern der äußere Überzug der Tablette intakt ist, besteht kein Risiko beim Umgang mit Inaqovi® Filmtabletten. Inaqovi® Filmtabletten dürfen nicht zerdrückt oder geteilt werden.*

### **Entsorgung**

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

## **Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie**

## II Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>II Tabellenverzeichnis.....</b>	<b>II.3</b>
<b>II Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>II.4</b>
<b>II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2) .....</b>	<b>II.5</b>
<b>II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation .....</b>	<b>II.5</b>
<b>II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....</b>	<b>II.5</b>
<b>II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....</b>	<b>II.5</b>
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU .....	II.5
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU .....	II.7
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	II.9
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	II.9
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung .....	II.10
<b>II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3) ...</b>	<b>II.11</b>
<b>II 2.1 Behandlungsdauer .....</b>	<b>II.11</b>
<b>II 2.2 Verbrauch.....</b>	<b>II.11</b>
<b>II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....</b>	<b>II.12</b>
<b>II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....</b>	<b>II.12</b>
<b>II 2.5 Jahrestherapiekosten.....</b>	<b>II.12</b>
<b>II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung .....</b>	<b>II.13</b>
<b>II 2.7 Versorgungsanteile .....</b>	<b>II.14</b>
<b>II 3 Literatur.....</b>	<b>II.15</b>

## II Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	II.6
Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	II.10
Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr .....	II.13

## II Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AML	akute myeloische Leukämie
AMLSG	Deutsch-Österreichische Studiengruppe AML
AMLSG-BiO	AMLSG Biology and Outcome
BSC	Best supportive Care
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10 (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RKI	Robert Koch-Institut
WHO	Weltgesundheitsorganisation
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten

## **II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)**

Die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers (pU) zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

### **II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation**

Der pU stellt die Erkrankung der akuten myeloischen Leukämie (AML) nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation von Decitabin/Cedazuridin [1]. Demnach wird Decitabin/Cedazuridin angewendet als Monotherapie bei der Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter AML, für die eine Standard-Induktionschemotherapie nicht infrage kommt.

Es wird davon ausgegangen, dass für alle Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet zum Zeitpunkt der Therapie mit Decitabin/Cedazuridin eine alleinige Best-supportive-Care (BSC)-Behandlung nicht infrage kommt.

### **II 1.2 Therapeutischer Bedarf**

Der pU weist auf Limitationen der bestehenden Behandlungsoptionen bei AML hin. So bestehe bei Patientinnen und Patienten mit AML, für die eine intensive Chemotherapie nicht geeignet ist, als Therapieziel eine möglichst langanhaltende Krankheitskontrolle mit Verlängerung der Lebensdauer bei gleichzeitiger Aufrechterhaltung einer hohen Lebensqualität, wobei die Wünsche der Patientinnen und Patienten etwa nach ambulanter Behandlung Berücksichtigung finden sollten. Der pU führt weiterhin aus, dass die bestehenden Therapieoptionen für Patientinnen und Patienten, für die eine intensive Chemotherapie nicht geeignet ist, oft mit einer belastenden stationären Therapie einhergehe. Im Rahmen der stationären Therapie stellten die zur Verfügung stehenden Therapieoptionen aufgrund der intravenösen Darreichungsform eine besondere Belastung dar.

### **II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation**

#### **II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU**

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte, die in der folgenden Tabelle 1 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.

Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Schritt	Vorgehen des pU	Anteil [%]	Ergebnis (Patientenzahl)
1	neu diagnostizierte erwachsene Patientinnen und Patienten mit AML in Deutschland		
1a	neu diagnostizierte Patientinnen und Patienten mit Leukämie in Deutschland im Jahr 2019	–	12 723
1b	Anteil der AML an allen Leukämien	24,22 <sup>a</sup>	3082
1c	erwachsene Patientinnen und Patienten mit AML	95,1	2931
2	Patientinnen und Patienten, für die eine Standard-Induktionstherapie nicht geeignet ist	20–29	587–850
3	Patientinnen und Patienten in der GKV	87,99	517–748

a. eigene Berechnung auf Basis der Angaben des pU  
AML: akute myeloische Leukämie; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer

### Schritt 1: neu diagnostizierte erwachsene Patientinnen und Patienten mit AML in Deutschland

Der pU bestimmt die Anzahl neu diagnostizierter erwachsener Patientinnen und Patienten mit AML in Deutschland in mehreren Teilschritten, die im Folgenden näher beschrieben werden.

#### **Schritt 1a: neu diagnostizierte Patientinnen und Patienten mit Leukämie in Deutschland im Jahr 2019**

Für die Ermittlung der Inzidenz an Leukämien pro Jahr entnimmt der pU der Datenbank des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) am Robert Koch-Institut (RKI) [2] die geschlechtsspezifischen Anzahlen an Patientinnen und Patienten aller Altersgruppen mit neu diagnostizierter Leukämie (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision [ICD-10]: C91.- bis C95.-) für das Jahr 2019 (7419 Männer, 5304 Frauen, 12 723 insgesamt).

#### **Schritt 1b: Anteil der AML an allen Leukämien**

Laut einer Publikation des RKI entfallen 27 % aller Leukämien (Neuerkrankungen) bei den Patientinnen und 22 % aller Leukämien (Neuerkrankungen) bei den Patienten auf die AML [3]. Der pU gibt an, diese Anteile mit den Inzidenzen der Leukämien bei Patientinnen und Patienten des Jahres 2019 aus dem Vorschritt zu multiplizieren und summiert diese zu einer Gesamtzahl (Ergebnis: 1641 Patienten und 1441 Patientinnen, insgesamt 3082 Personen mit neu diagnostizierter AML).

### **Schritt 1c: Erwachsene Patientinnen und Patienten mit AML**

Um die Patientinnen und Patienten unter 18 Jahren auszuschließen, errechnet der pU laut seinen Aussagen anhand von altersspezifischen Daten des ZfKD den Anteil Erwachsener an allen Patientinnen und Patienten mit AML in Höhe von 95,1 %. Diesen multipliziert er mit den Fallzahlen aus dem vorherigen Schritt (Ergebnis: 2931 Patientinnen und Patienten).

### **Schritt 2: Patientinnen und Patienten, für die eine Standard-Induktionschemotherapie nicht geeignet ist**

Für die Abschätzung des Anteils der Patientinnen und Patienten mit AML, für die eine Standard-Induktionschemotherapie nicht geeignet ist, zieht der pU eine Publikation von Nagel et al. der Deutsch-Österreichischen Studiengruppe AML (AMLSG) zur AMLSG-Biology-and-Outcome(AMLSG-BiO)-Studie heran [4]. Im Beobachtungszeitraum von Januar 2012 bis Dezember 2014 wurden insgesamt 3525 erwachsene Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter AML eingeschlossen, wobei zu 3213 von ihnen Informationen zur Behandlungsstrategie vorlagen. Von diesen erhielten 71,12 % (2268 Personen) eine intensive Chemotherapie, 9,34 % (298 Personen) BSC sowie insgesamt 19,53 % (623 Personen; eigene Berechnung) eine nicht intensive Chemotherapie. Der pU bildet aus den auf ganze Zahlen gerundeten Anteilswerten der Patientinnen und Patienten, die eine nicht intensive Chemotherapie erhalten haben, eine Spanne von 20 % (ohne diejenigen, die BSC erhalten haben) bis 29 % (mit denjenigen, die BSC erhalten haben). Angewendet auf die Anzahl an Patientinnen und Patienten aus dem Vorschritt ergibt dies eine Anzahl von 587 bis 850 Patientinnen und Patienten.

### **Schritt 3: Patientinnen und Patienten in der GKV**

Unter Berücksichtigung eines erwarteten GKV-Anteils unter den Betroffenen von 87,99 % [5,6] ermittelt der pU eine Anzahl von 517 bis 748 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

#### **II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU**

Das Vorgehen des pU ist rechnerisch überwiegend nachvollziehbar. Die Angabe des pU ist aus methodischen Gründen tendenziell unterschätzt. Maßgebliche Gründe und ergänzende Anmerkungen werden nachfolgend dargelegt.

#### **Zu Schritt 1b: Anteil der AML**

In der Zielpopulationsherleitung im Verfahren zu Midostaurin [7] (Anwendungsgebiet: Erwachsene mit neu diagnostizierter AML, die eine FMS-like-Tyrosine-Kinase-3-Mutation aufweisen) wurde im Rahmen der Inzidenzermittlung neben einer ZfKD-Datenbankabfrage auch eine GKV-Routinedatenanalyse hinzugezogen. Diese ergab eine deutlich höhere Anzahl an Patientinnen und Patienten mit AML (7071 Personen).

### **Zu Schritt 1c: Anteil Erwachsener**

Der vom pU ausgewiesene Anteilswert in Höhe von 95,1 % lässt sich mit der mitgelieferten Quelle nicht nachvollziehen. In einem früheren Verfahren [8] lag der auf Basis einer Publikation mit Daten des deutschen Kinderkrebsregisters sowie 8 regionalen epidemiologischen Krebsregistern [9] ermittelte, leicht überschätzte Anteilswert der Erwachsenen mit AML (98,18 %) aber in einer vergleichbaren Größenordnung. Auch auf Basis von altersgruppenspezifischen Fallzahlen zur AML, die sich mithilfe der alters- und geschlechtsspezifischen Fallzahlen zur Inzidenz der Leukämie (Daten des ZfKD [2]) und unter Berücksichtigung der geschlechtsspezifischen Anteile zur AML (siehe Schritt 1b) ermitteln lassen, ist der vom pU ausgewiesene Anteilswert in der Größenordnung plausibel.

### **Zu Schritt 2: Patientinnen und Patienten, für die eine Standard-Induktionstherapie nicht geeignet ist**

Die vom pU aus der AMLSG-BiO-Studie von Nagel et al. [4] abgeleitete Spanne von Patientinnen und Patienten, die nicht für eine Standard-Induktionstherapie infrage kommen (20 % bis 29 %), ist tendenziell unterschätzt. Die Autoren führen aus, dass im Vergleich zu anderen bevölkerungsbasierten Registern Patientinnen und Patienten mit AML über 70 Jahren unterrepräsentiert sein könnten. Gleichzeitig stellen sie dar, dass ein hohes Alter ( $\geq 70$  Jahre) der größte Prädiktor für die Wahl einer nicht intensiven Behandlung im Vergleich zu einer intensiven Behandlung (Odds Ratio = 9,91) und für die Wahl von BSC im Vergleich zur intensiven Behandlung (Odds Ratio = 4,78) ist.

### **Einordnung unter Berücksichtigung der Angaben aus früheren Verfahren**

Die Zahlen der Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter AML, für die eine intensive Chemotherapie nicht geeignet ist (hier: 517 bis 748) wurden bereits in früheren Verfahren abgeleitet.

Im Verfahren zu Glasdegib [8] aus dem Jahr 2020 (Angabe im Dossier [10]: 780 bis 836 Erwachsene mit neu diagnostizierter de novo oder sekundärer AML, die nicht für eine Standard-Induktionstherapie infrage kommen) fallen die Patientenzahlen im Wesentlichen dadurch höher aus, dass für die Nichteignung einer Standard-Induktionstherapie keine Untergrenze von 20 % [4] veranschlagt wurde, sondern ausschließlich 28,88 % und die Inzidenz der Leukämien des Jahres 2016 aus den ZfKD-Daten höher lag.

Im Verfahren zu Venetoclax [11] aus dem Jahr 2021 (Angabe im Dossier [12]: 556 bis 945 Erwachsene mit neu diagnostizierter AML, für die eine intensive Chemotherapie nicht geeignet ist) ergab sich eine höhere Obergrenze im Wesentlichen dadurch, dass für die Nichteignung einer Standard-Induktionstherapie auf Basis älterer Daten einer unsicheren Quelle ein höherer Anteilswert (34 %) verwendet wurde [13].

Der G-BA weist darauf hin, dass für alle Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet zum Zeitpunkt der Therapie mit Decitabin/Cedazuridin eine alleinige BSC-Behandlung nicht infrage kommt. Es ist aber unklar, inwieweit für Patientinnen und Patienten mit BSC aus der Publikation von Nagel et al. [4] bei Vorliegen heutiger Therapieoptionen statt BSC eine nicht intensive Chemotherapie infrage kommt. Daher ist die zusätzliche Berücksichtigung der Patientinnen und Patienten mit BSC im Rahmen einer Spanne grundsätzlich nachvollziehbar.

Zusammenfassend lässt sich auf Basis der bislang in diesem Verfahren vorgelegten Daten keine bessere Abschätzung der Zielpopulation ableiten als die zuletzt vom G-BA im Beschluss zu Venetoclax festgelegte Anzahl. Dies gilt insbesondere vor dem Hintergrund der vorgebrachten Kritik zum obigen Schritt 1b (potenziell höhere AML-Inzidenz als vom pU angegeben) sowie zu Schritt 2 (Nichtinfragekommen einer intensiven Chemotherapie) sowie der geschilderten Bewertungen in den genannten vorherigen Verfahren zu Venetoclax [11] und Glasdegib [8]. Weiterhin wird im Hinblick auf die möglicherweise höhere Inzidenz der AML auf Basis von Routinedatenanalysen (siehe beispielsweise [7]) davon ausgegangen, dass die Patientenzahl näher an der oberen Grenze der vom G-BA angegebenen Spanne (ca. 560 bis 840 Patientinnen und Patienten) liegt. Diese trägt überdies dem Umstand besser Rechnung, dass in den berichteten Anteilswerten aus der Studie von Nagel et al. [4] ältere Patientinnen und Patienten unterrepräsentiert sind.

### **II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

Es wurden durch den pU und in der vorliegenden Nutzenbewertung keine Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Daher werden keine Patientenzahlen für Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen ausgewiesen.

### **II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten**

Da laut pU zwischen den Jahre 1999 und 2018 die vom RKI berichteten altersstandardisierten Erkrankungsraten bei den Leukämien (ICD-10: C91 bis C95) relativ stabil blieben, geht er davon aus, dass sich Erkrankungsraten zukünftig ebenfalls stabil entwickeln werden. Auf Basis der Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes [5] und bei gleichbleibender Inzidenz seien innerhalb der nächsten 5 Jahre keine wesentlichen Änderungen zu erwarten.

### II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten <sup>a</sup>	Kommentar
Decitabin/Cedazuridin	erwachsene Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter AML, für die eine Standard-Induktionschemotherapie nicht infrage kommt	517–748	Die Angabe des pU ist tendenziell unterschätzt. Maßgebliche Gründe sind, dass die Inzidenz der AML sowie der Anteilswert für das Nichtinfragekommen einer Standard-Induktionschemotherapie auch höher liegen könnten.
a. Angabe des pU AML: akute myeloische Leukämie; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

## **II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)**

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat folgende zweckmäßige Vergleichstherapie benannt:

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

Der pU stellt Kosten für die zu bewertende Therapie und die Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar, die nachfolgend bewertet werden.

### **II 2.1 Behandlungsdauer**

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer entsprechen den Fachinformationen [1,14-17].

In den Fachinformationen [1,14-17] ist keine maximale Behandlungsdauer quantifiziert, sodass in der vorliegenden Bewertung rechnerisch die Behandlung über das gesamte Jahr zugrunde gelegt wird, auch wenn die tatsächliche Behandlungsdauer patientenindividuell unterschiedlich ist. Dies entspricht dem Vorgehen des pU.

### **II 2.2 Verbrauch**

Die Angaben des pU zum Verbrauch entsprechen den Fachinformationen [1,14-17]. Die Angaben zum Verbrauch von niedrig dosiertem Cytarabin (in Kombination mit Glasdegib) befinden sich in Abschnitt 5.1 der Fachinformation von Glasdegib [16].

Der Verbrauch von Azacitidin und Decitabin richtet sich nach der Körperoberfläche. Für seine Berechnungen legt der pU die Du Bois-Formel und die durchschnittlichen Körpermaße gemäß der aktuellen Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2021 [18] zugrunde.

### **II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

Die Angaben zu den Kosten der zu bewertenden Therapie Decitabin/Cedazuridin geben den Stand der Lauer-Taxe vom 01.03.2024, der erstmaligen Listung, wieder. Die Angaben zu den Kosten der Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechen dem Stand der Lauer-Taxe vom 15.01.2024.

Für Azacitidin (Injektionssuspension) steht ein zweckmäßigeres Präparat mit 150 mg Wirkstoff zur Verfügung, welches jedoch nicht wirtschaftlicher ist als das vom pU herangezogene Arzneimittel.

### **II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen**

Der pU setzt keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an. Für alle Wirkstoffe können Kosten für verschiedene Tests, z. B. zur Funktionsfähigkeit der Leber, angesetzt werden [1,14-17]. Bei Glasdegib sollten gemäß Fachinformation zusätzlich Elektrokardiogramme zu Beginn der Therapie erfolgen [16].

Der pU setzt Kosten in Höhe von 100,00 € pro Gabe von Azacitidin, Decitabin und Cytarabin für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit Zytostatika an. Die Kosten können je nach Höhe des veranschlagten Zuschlags je Zubereitung abweichen [19,20].

### **II 2.5 Jahrestherapiekosten**

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Kosten findet sich in Tabelle 3 in Abschnitt II 2.6.

Der pU ermittelt für Decitabin/Cedazuridin Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 88 570,69 €. Diese bestehen ausschließlich aus Arzneimittelkosten, welche plausibel sind. Es können Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen (diverse Kontrolluntersuchungen) angesetzt werden.

Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten für die Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie beinhalten Arzneimittelkosten und Kosten für die Herstellung parenteraler Lösungen gemäß Hilfstaxe. Die Arzneimittelkosten sind plausibel. Die Kosten gemäß Hilfstaxe können von den Angaben des pU abweichen. Es können Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen (diverse Kontrolluntersuchungen) angesetzt werden.

## II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € <sup>a</sup>	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € <sup>a</sup>	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € <sup>a</sup>	Jahres-therapiekosten in € <sup>a</sup>	Kommentar
<b>Zu bewertende Therapie</b>						
Decitabin/Cedazuridin	erwachsene Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter AML, für die eine Standard-Induktionstherapie nicht infrage kommt	88 570,69	0	0	88 570,69	Die Arzneimittelkosten sind plausibel. Es können Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen (diverse Kontrolluntersuchungen) angesetzt werden.
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>						
Azacitidin	erwachsene Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter AML, für die eine Standard-Induktionstherapie nicht infrage kommt	34 352,50	0	9100	43 452,50	Die Arzneimittelkosten sind plausibel. Es können Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen (diverse Kontrolluntersuchungen) angesetzt werden. Die Kosten gemäß Hilfstaxe können abweichen.
Decitabin		80 624,70	0	6500	87 124,70	
Glasdegib in Kombination mit niedrig dosiertem Cytarabin		106 917,33	0	13 000	119 917,33	
Venetoclax in Kombination mit Azacitidin		111 315,63	0	9100	120 415,63	
Venetoclax in Kombination mit Decitabin		157 587,83	0	6500	164 087,83	
a. Angaben des pU AML: akute myeloische Leukämie; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer						

## **II 2.7 Versorgungsanteile**

Der pU erläutert Kontraindikationen und Patientenpräferenzen, die den Versorgungsanteil beeinflussen können. Ein überwiegender Teil der Patientinnen und Patienten würde eine orale Darreichungsform gegenüber einer intravenösen oder subkutanen Darreichungsform bevorzugen. Durch die orale Gabe von Decitabin/Cedazuridin geht der pU zudem von einer ambulanten Behandlung aus.

### II 3 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Bristol Myers Squibb Pharma. VIDAZA 25 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Injektionssuspension. 2008.
2. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage [online]. [Zugriff: 06.10.2023]. URL: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage\\_stufe1\\_node.html](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html).
3. Erdmann F, Spix C, Katalinic A et al. Krebs in Deutschland für 2017/2018 [online]. 2021 [Zugriff: 08.12.2023]. URL: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/kid\\_2021/krebs\\_in\\_deutschland\\_2021.pdf?blob=publicationFile](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2021/krebs_in_deutschland_2021.pdf?blob=publicationFile).
4. Nagel G, Weber D, Fromm E et al. Epidemiological, genetic, and clinical characterization by age of newly diagnosed acute myeloid leukemia based on an academic population-based registry study (AMLSG BiO). Ann Hematol 2017; 96(12): 1993-2003. <https://doi.org/10.1007/s00277-017-3150-3>.
5. Statistisches Bundesamt. Vorausberechneter Bevölkerungsstand; Deutschland, Stichtag, Varianten der Bevölkerungsvorausberechnung (Code 12421-0001) [online]. 2023 [Zugriff: 20.06.2023]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis//online?operation=table&code=12421-0001&bypass=true&levelindex=1&levelid=1687266589215#abreadcrumb>.
6. Bundesamt für Soziale Sicherung. GKV-Ausgabenprofile nach Alter, Geschlecht und Hauptleistungsbereichen; 1996-2021 [online]. 2023 [Zugriff: 27.06.2023]. URL: <https://www.bundesamtsozialesicherung.de/de/themen/risikostrukturausgleich/datenzusammenstellungen-und-auswertungen/>.
7. Novartis Pharma. Midostaurin (Rydapt); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2023 [Zugriff: 23.04.2024]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1012/#dossier>.
8. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Glasdegib (akute myeloische Leukämie); Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V; Dossierbewertung [online]. 2020 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: [https://www.iqwig.de/download/g20-17\\_glasdegib\\_bewertung-35a-absatz-1-satz-11-sgb-v\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/g20-17_glasdegib_bewertung-35a-absatz-1-satz-11-sgb-v_v1-0.pdf).
9. Kraywinkel K, Spix C. Epidemiologie akuter Leukämien in Deutschland. Der Onkologe 2017; 23(7): 499-503. <https://doi.org/10.1007/s00761-017-0249-z>.

10. Pfizer Pharma. Glasdegib (Daurismo); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2020 [Zugriff: 16.12.2020]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/579/#dossier>.
11. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Venetoclax (akute myeloische Leukämie); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2021 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: [https://www.iqwig.de/download/a21-82\\_venetoclax\\_nutzenbewertung-35a-sgb-v\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/a21-82_venetoclax_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf).
12. AbbVie. Venetoclax (Venclyxto); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2021 [Zugriff: 06.10.2021]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/704/#dossier>.
13. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Decitabin; Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V; Dossierbewertung [online]. 2013 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: [https://www.iqwig.de/download/g12-04\\_decitabin\\_bewertung-c2a735a-abs1-satz10-sgb-v.pdf](https://www.iqwig.de/download/g12-04_decitabin_bewertung-c2a735a-abs1-satz10-sgb-v.pdf).
14. Otsuka Pharmaceutical Netherlands. Inaqovi 35 mg/100 mg Filmtabletten. 2023.
15. Janssen-Cilag International. Dacogen mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. 2012.
16. Pfizer Europe. Daurismo 25 mg/100 mg Filmtabletten. 2020.
17. AbbVie Deutschland. Venclyxto 10 mg/50 mg/100 mg Filmtabletten. 2016.
18. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus; Körpermaße der Bevölkerung nach Altersgruppen 2021 [online]. 2023 [Zugriff: 28.07.2023]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/koerpermasse- insgesamt.html?nn=210456>.
19. GKV-Spitzenverband, Deutscher Apothekerverband. Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen [online]. 2022 [Zugriff: 06.10.2023]. URL: [https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung\\_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/20220301\\_Hilfstaxe\\_Redaktionelle\\_Gesamtfassung\\_Anlage\\_3.pdf](https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/20220301_Hilfstaxe_Redaktionelle_Gesamtfassung_Anlage_3.pdf).
20. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V); Relugolix (Prostatakarzinom, fortgeschritten, hormonsensitiv) [online]. 2023 [Zugriff: 06.10.2023]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9414/2023-04-06\\_AM-RL-XII\\_Relugolix\\_D-873\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9414/2023-04-06_AM-RL-XII_Relugolix_D-873_TrG.pdf).